



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

CAROLINE BOMFIM LEMOS SANTANA

**GEL COM NARINGINA COMBINADO À FONOFORESE REDUZ BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS E OXIDATIVOS APÓS LESÃO MUSCULOESQUELÉTICA**

**SÃO CRISTÓVÃO
2025**

CAROLINE BOMFIM LEMOS SANTANA

**GEL COM NARINGINA COMBINADO À FONOFORESE REDUZ BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS E OXIDATIVOS APÓS LESÃO MUSCULOESQUELÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestra em Biotecnologia.

Orientadora: Profa. Dra. Evaleide Diniz de Oliveira

**SÃO CRISTÓVÃO
2025**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

S232g Santana, Caroline Bomfim Lemos
Gel com naringina combinado à fonoforese reduz biomarcadores inflamatórios e oxidativos após lesão musculoesquelética / Caroline Bomfim Lemos Santana ; orientadora Evaleide Diniz de Oliveira. – São Cristóvão, SE, 2025.
76 f. : il.

Dissertação (mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal de Sergipe, 2025.

1. Biotecnologia. 2. Flavonóides – Uso terapêutico. 3. Ciclodextrinas. 4. Agentes anti-inflamatórios. 5. Antioxidantes. 6. Sistema musculoesquelético – Ferimentos e lesões. 7. Estresse oxidativo. I. Oliveira, Evaleide Diniz de, orient. II. Título.

CDU 606:615

CAROLINE BOMFIM LEMOS SANTANA

**GEL COM NARINGINA COMBINADO À FONOFORESE REDUZ BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS E OXIDATIVOS APÓS LESÃO MUSCULOESQUELÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestra em Biotecnologia.

·

Orientadora: Profa. Dra. Evaleide Diniz de Oliveira

·

1º Examinador: Prof. Dr. Charles dos Santos Estevam

·

2º Examinador: Profa. Dra. Karina Laurenti Sato

Dedico este trabalho às mulheres que me inspiram força e coragem. Adaleide, Claudiene e Zuneide, cada conquista alcançada é reflexo do amor, dedicação e esforço de vocês por mim.

AGRADECIMENTOS

Se eu tivesse que resumir tudo o que vi, vivi e aprendi nesses últimos dois anos, diria apenas: **"DEUS ME AMA."** Agradeço a Deus por me conceder força, saúde, sabedoria e perseverança para concluir esta etapa da minha vida.

Ao meu marido, Joaquim, minha gratidão por tudo e tanto que faz por mim. Sem a sua presença e apoio, o desânimo teria me vencido. Parafraseando Guimarães Rosa: "a ti vim encontrar por que era preciso".

À minha família, sou grata pelas orações, palavras e gestos de amor em todos os momentos. A trajetória foi longa e desafiadora, mas chegou ao fim graças ao apoio que recebi. À minha avó Zuneide e tia Adaleide, pelo investimento, apoio e ensinamentos que me fizeram trilhar um caminho honesto e íntegro. Eu sou o fruto do esforço de vocês. Aos meus pais, Claudiene e André, pelo dom da vida, amor incondicional e por sempre me incentivarem a buscar a excelência e superar meus próprios limites. Às minhas irmãs, Alice e Thailany, pela leveza e carinho em cada encontro. AMO VOCÊS.

À minha orientadora Evaleide, pela inestimável orientação, apoio e incentivo ao longo de todo o processo. Agradeço a paciência, as valiosas sugestões e a constante disponibilidade para me auxiliar na superação dos desafios encontrados. Sem sua dedicação (e amizade), este trabalho não seria possível.

Aos colegas do Laboratório de Biofísica do Coração (LBC) e do Departamento de Fisiologia com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências. Em especial, agradeço a Jonathan, Sérgio, Aimee e Ana Carla, pelos ensinamentos, valiosas discussões e colaboração durante a pesquisa.

Aos amigos, que, com palavras de apoio, sorrisos e momentos de descontração me ajudaram a seguir em frente e enxergar uma vida "além dos deveres".

A todos que, de alguma forma, participaram dessa conquista, minha eterna gratidão.

Caroline Bomfim Lemos Santana, Evaleide Diniz de Oliveira, Gel com naringina combinado à fonoforese reduz biomarcadores inflamatórios e oxidativos após lesão musculoesquelética, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós- Graduação em Biotecnologia (PROBIO), 2025

Resumo: Lesões no músculo esquelético são comuns tanto na rotina diária quanto durante a prática de exercícios. Compreender a cascata inflamatória local e os mecanismos de regeneração é fundamental para otimizar e acelerar o processo de reparo muscular. Pesquisas indicam que compostos naturais com propriedades antioxidantes podem atenuar os danos provocados pelo processo inflamatório. O estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina combinado à fonoforese em biomarcadores inflamatórios e oxidativos após lesão musculoesquelética em ratos. A metodologia abrangeu análises *in silico*, incluindo caracterização físico-química e toxicidade, além de experimentos *in vivo* focados na quantificação de citocinas, dano oxidativo (TBARS, SOD e CAT) e avaliação histológica. Os resultados *in silico* evidenciaram que, apesar da solubilidade e biodisponibilidade limitadas, a naringina apresenta um bom potencial de distribuição e ação em diversos sistemas biológicos quando associada a outras técnicas. No estudo *in vivo*, os animais foram divididos igualmente em cinco grupos (n = 40): controle (CTR), lesão muscular (LM), ultrassom terapêutico (UTP), gel com naringina complexada em β -ciclodextrina (NAR), e ultrassom terapêutico associado ao gel com naringina complexada em β -ciclodextrina (UTP + NAR). A lesão foi induzida no músculo gastrocnêmio por impacto mecânico, e o tratamento foi realizado em intervalos de 2, 12, 24, 48, 72 e 96 horas após a lesão. Após 98 horas, os animais foram sacrificados e o músculo lesionado coletado para análises bioquímicas e histológicas. Nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, apenas o grupo UTP + NAR apresentou redução significativa do TNF- α e IL1- β . Em relação ao dano oxidativo, quantificado pela formação de MDA e a ativação das enzimas SOD e CAT, todos os grupos tratados mostraram redução em comparação ao grupo LM, com destaque para o grupo UTP + NAR, que apresentou os melhores resultados. A análise histológica revelou intenso infiltrado celular e núcleos centralizados no grupo LM, enquanto os grupos tratados demonstraram uma recuperação estrutural mais evidente. A associação da NAR à fonoforese revelou-se promissora na atenuação da resposta inflamatória e na modulação do estado redox celular. Esses resultados destacam a eficácia da NAR como agente antioxidante em formulações tópicas, especialmente quando aliada ao UTP (fonoforese), abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento de compostos naturais voltados ao tratamento de lesões musculares e distúrbios inflamatórios.

Palavras-chave: Naringina, β -ciclodextrina, Fonoforese, Lesão musculoesquelética, Estresse oxidativo.

Caroline Bomfim Lemos Santana, Evaleide Diniz de Oliveira, Naringin gel combined with phonophoresis reduces inflammatory and oxidative biomarkers after musculoskeletal injury, master's dissertation, Graduate Program in Biotechnology (PROBIO), 2025

Abstract: Skeletal muscle injuries are common both in daily life and during exercise. Understanding the local inflammatory cascade and regeneration mechanisms is essential to optimize and accelerate the muscle repair process. Research indicates that natural compounds with antioxidant properties can mitigate the damage caused by the inflammatory process. The study aimed to evaluate the effects of a gel with naringin complexed in β -cyclodextrin combined with phonophoresis on inflammatory and oxidative biomarkers after musculoskeletal injury in rats. The methodology included *in silico* analyses, including physicochemical characterization and toxicity, in addition to *in vivo* experiments focused on the quantification of cytokines, oxidative damage (TBARS, SOD and CAT) and histological evaluation. The *in silico* results showed that, despite limited solubility and bioavailability, naringin has good potential for distribution and action in several biological systems when associated with other techniques. In the *in vivo* study, the animals were equally divided into five groups (n = 40): control (CTR), muscle injury (LM), therapeutic ultrasound (UTP), gel with naringin complexed in β -cyclodextrin (NAR), and therapeutic ultrasound associated with gel with naringin complexed in β -cyclodextrin (UTP + NAR). The injury was induced in the gastrocnemius muscle by mechanical impact, and treatment was performed at intervals of 2, 12, 24, 48, 72, and 96 hours after injury. After 98 hours, the animals were sacrificed and the injured muscle was collected for biochemical and histological analyses. Regarding proinflammatory cytokine levels, only the UTP + NAR group showed a significant reduction in TNF- α and IL1- β . Regarding oxidative damage and activation of SOD and CAT enzymes, all treated groups showed a reduction in comparison to the LM group, with emphasis on the UTP + NAR group, which presented the best results. Histological analysis revealed intense cellular infiltration and centralized nuclei in the LM group, while the treated groups demonstrated a more evident structural recovery. The association of NAR with phonophoresis proved to be promising in attenuating the inflammatory response and modulating the cellular redox state. These results highlight the effectiveness of NAR as an antioxidant agent in topical formulations, especially when combined with UTP (phonophoresis), opening new possibilities for the development of natural compounds aimed at the treatment of muscle injuries and inflammatory disorders.

Key words: Naringin, β -cyclodextrin, Phonophoresis, Musculoskeletal injury, Oxidative stress.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 01 - Características Gerais do Composto Naringina	20
Tabela 01 - Lipofilicidade do composto Naringina	21
Tabela 02 - Solubilidade em água (LogS) do composto Naringina	22
Tabela 03 - Farmacocinética do composto Naringina	24
Tabela 04 - Druglikeness do composto Naringina	24
Tabela 05 - Propriedades da química medicinal do composto Naringina	24
Tabela 06 - Toxicidade do composto Naringina	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação do estresse oxidativo	6
Figura 2 - Atividade das enzimas antioxidantes	8
Figura 3 - Classificação dos flavonoides	9
Figura 4 - Estrutura química da naringenina e naringina	9
Figura 5 - Bioavalibility Radar da naringina	21
Figura 6 - Efeito do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina associado ao ultrassom terapêutico pulsado sobre os níveis de citocinas após a lesão muscular do gastrocnêmio. Níveis de TNF- α (A) e IL1- β (B) avaliados por ELISA.....	25
Figura 7 - Efeito do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina associado ao ultrassom terapêutico pulsado nos níveis de MDA 98 horas após a lesão muscular do gastrocnêmio.....	26
Figura 8 - Efeito do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina associado ao ultrassom terapêutico pulsado sob a ativação da SOD 98 horas após a lesão muscular do gastrocnêmio.....	27
Figura 9 - Efeito do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina associado ao ultrassom terapêutico pulsado sob a ativação da CAT 98 horas após a lesão muscular do gastrocnêmio.....	27
Figura 10 - Imagens representativas de cortes histológicos transversais do músculo gastrocnêmio corados com coloração de (H&E) após lesão muscular do gastrocnêmio.....	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

α -CD -	Alfa-ciclodextrina
β -CD -	Beta-ciclodextrina
γ -CD -	Gama-ciclodextrina
ADMET -	Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
AkT -	Serina treonina cinase
ANOVA -	Análise de variância
ATP –	Adenosina trifosfato
BHE -	Barreira hematoencefálica
BHT -	2,6-di terc-butil-p-cresol
CAT –	Catalase
Ca ²⁺ -	Cálcio
CDs -	Ciclodextrinas
CONCEA -	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
COX-2 -	Ciclo-oxigenase 2
CTR -	Controle
CYP -	Citocromo
DAMPS -	Padrões moleculares associados a danos
DMSO –	Dimetilsulfóxido
DNA –	Ácido desoxirribonucleico
DNPH –	2,4-dinitrofenil-hidrazina
DTPA -	Ácido dietilenotriaminopentacético

eNOS -	Óxido nítrico sintase endotelial
ERA -	Área de radiação efetiva
ERK -	Proteína regulada por sinal extracelular
EROs -	Espécies reativas de oxigênio
ERNs -	Espécies reativas de nitrogênio
FAK -	Cinase de adesão local
FLEX -	Flexibilidade
GI -	Gastrointestinal
GPx-	Glutationaperoxidase
GR –	Glutationaredutase
GSH –	Glutationa reduzida
GST–	Glutationa S-transferase
H2O –	Água
H2O2 –	Peróxido de hidrogênio
HCl -	Ácido clorídrico
H&E -	Hematoxilina e eosina
hERG -	The human Ether-a-go-go-related gene
IL10 –	Interleucina 10
IL1B –	Interleucina 1 beta
IL4-	Interleucina 4
IL6 –	Interleucina 6
IL8 -	Interleucina 8
INSATU -	Grau de insaturação

INSO -	Solubilidade aquosa
I/R –	Isquemia e reperfusão
JMT -	Junção miotendínea
LIPO -	Lipossolubilidade
LM -	Lesão muscular
Log P -	Coeficiente de partição octanol-água
Log S -	Solubilidade aquosa
M1 –	Macrófagos tipo 1
M2 –	Macrófagos tipo 2
MAPK -	P38-proteína cinase ativada por mitógeno
MDA –	Malondialdeído
mito-DAMPs -	Padrões moleculares associados a danos mitocondriais
MPO –	Mieloperoxidase
MTT -	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide
Mw -	Peso molecular
NaCl -	Cloreto de sódio
NADH –	Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido
NADPH -	Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NAR -	Naringina
NFkB –	Fator nuclear Kappa B
Nrf2 -	Fator nuclear eritroide relacionado ao fator 2
NO –	Óxido Nítrico
NOS –	Óxido nítrico sintase

O ₂ –	Oxigênio molecular
O ₂ • - –	Ânion superóxido
OH- –	Radical hidroxila
ONOO -	Peroxinitrito
PBS –	Tampão fosfato salino
PDB -	Protein Data Bank
PFA -	Paraformaldeído
PGE ₂ -	Prostaglandina E ₂
P-gp -	Glicoproteína P
pH -	Potencial hidrogeniônico
PI3K -	Fosfatidilinositol 3-cinase
POLAR -	Área de superfície polar
RL –	Radicais Livres
RNA –	Ácido ribonucleico
SIZE -	Tamanho molecular
SOD –	Superóxido dismutase
TA100 -	Salmonella Typhimurium Strain TA100
TA135 -	Salmonella Typhimurium Strain TA135
TBA -	Ácido tiobarbitúrico
TBARS -	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCA –	Ácido tricloroacético
TGF α -	Fator de Transformação de Crescimento
TLRs -	Receptores Toll-like
TNF α –	Fator de necrose tumoral

TPSA -	Área de superfície polar total
UTP -	Ultrassom terapêutico pulsado
VEGF -	Factor de crescimento Vascular endotelial

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 Lesão musculoesquelética	4
2.2 Processo inflamatório, estresse oxidativo e o sistema de defesa antioxidante.....	5
2.3 Naringina	8
2.4 Ciclodextrinas	11
2.5 Ultrassom terapêutico e fonoforese	12
3. OBJETIVOS.....	14
3.1 Geral.....	14
3.2 Específicos.....	14
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
4.1 Análise <i>in silico</i>	15
4.1.1 Obtenção do composto.....	15
4.1.2 Caracterização físico-química.....	15
4.1.3 Análise farmacocinética	15
4.1.4 Análise de toxicidade	16
4.2 Análise <i>in vivo</i>	16
4.2.1 Aspectos éticos	16
4.2.2 Animais	16
4.2.3 Modelo de lesão muscular traumática	17
4.2.4 Tratamento	17
4.2.5 Sacrifício dos animais e preparação da amostra.....	17
4.2.6 Determinação do conteúdo de citocinas	18
4.2.7 Mensuração dos produtos da peroxidação lipídica	18
4.2.8 Dosagem de proteínas.....	18
4.2.9 Determinação da atividade da superóxido dismutase (SOD).....	18
4.2.10 Determinação da atividade da catalase (CAT).....	19

4.2.11 Avaliação histológica	19
4.2.12 Análise estatística.....	19
5. RESULTADOS	20
5.1 Análise <i>in silico</i>	20
5.1.1 Obtenção do composto e caracterização físico-química	20
5.1.2 Análise farmacocinética	22
5.1.3 Análise de toxicidade	23
5.2 Análise <i>in vivo</i>	24
5.2.1 Avaliação das citocinas	25
5.2.2 Dano oxidativo	25
5.2.3 Análise histológica	28
6. DISCUSSÃO	29
7. CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37
ANEXOS	57
ANEXO I - PATENTE DEPOSITADA	57

1. INTRODUÇÃO

Lesões musculoesqueléticas são frequentes tanto em atividades de vida diária quanto na prática esportiva (LU et al., 2024). Entre essas lesões, as contusões se destacam como as mais recorrentes, sendo resultado da aplicação de uma força compressiva intensa sobre o tecido muscular (SOUZA; GOTTFRIED, 2013). Em geral, o tratamento conservador é suficiente para o restabelecimento da função muscular, sendo rara a necessidade de intervenção cirúrgica (HOEGGER et al., 2023). Entretanto, caso o medicamento não seja eficiente no controle da inflamação e regeneração muscular, complicações como dor crônica, edema e limitação da amplitude de movimento podem ocorrer (GREISING; CORONA; CALL, 2020; GE et al., 2023; SIU et al., 2023; YANG et al., 2024).

O processo inflamatório exerce um papel essencial na conexão entre os eventos iniciais pós lesão tecidual e os processos de reparação muscular (YANG; HU, 2018; TIAN et al., 2022). Com o comprometimento tecidual, células satélites musculares, são ativadas e proliferam como mioblastos, diferenciando-se e fundindo-se para restaurar as miofibras lesionadas (HOWARD et al., 2020; HONG et al., 2022; MARZETTI et al., 2024). Essa atividade é regulada por uma complexa interação entre fatores sistêmicos, células imunes e progenitores fibroadipogênicos (KARAMI et al., 2024). Além de favorecerem a autorrenovação e angiogênese das células satélites, células imunes atuam liberando proteases, para remover detritos e patógenos no tecido lesionado; e citocinas inflamatórias e quimiocinas, auxiliando na evolução e resolução do processo (SHU et al., 2024).

Na resposta imunológica à inflamação aguda, neutrófilos e macrófagos são as células predominantes. Por outro lado, na inflamação crônica, sustentada por persistência do estímulo nocivo, ocorre uma remodelação progressiva dos elementos celulares e mediadores solúveis no tecido (CRUVINEL et al., 2010; FANG et al., 2024). A resposta mediada pelo sistema imune deve ser rápida e controlada para proteger os tecidos adjacentes, e evitar a exacerbação do dano através de um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (SILVA; MACEDO, 2011; LIU et al., 2023).

As EROs são moléculas instáveis e altamente reativas, derivadas do oxigênio (O_2), capazes de modificar componentes com as quais interagem (MADREITER-SOKOLOWSKI et al., 2020). Em níveis fisiológicos normais, desempenham um papel crucial na manutenção de diversos processos biológicos, incluindo divisão celular, apoptose, resposta imune e fosforilação proteica (PIZZINO et al., 2017). No entanto, quando a produção destas excede a capacidade do sistema de defesa antioxidante, citocinas pró-inflamatórias e enzimas digestivas são ativadas de maneira prolongada, levando a danos estruturais em componentes essenciais para a função celular. Esse desequilíbrio caracteriza o estresse oxidativo (VELLOSA et al., 2021; FERNANDES DA SILVA et al., 2024).

A inflamação e o estresse oxidativo estão interconectados em um ciclo complexo e autossustentável. A inflamação pode gerar o estresse oxidativo, enquanto este, por sua vez, pode ativar respostas inflamatórias, perpetuando um ciclo que favorece o desenvolvimento e a progressão de distúrbios metabólicos (HERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2025).

Para minimizar os efeitos nocivos das EROs, o sistema antioxidante endógeno utiliza enzimas, e/ou elementos provenientes da dieta (sistema não enzimático) para neutralizar ou estabilizar essas moléculas (PORSH; SIMAS; GRANZOTI, 2019; DEMIRCI-ÇEKİÇ et al., 2022). Contudo, essa defesa pode ser insuficiente para equilibrar os mecanismos pró-oxidantes, tornando válido o uso de antioxidantes exógenos naturais, como uma estratégia complementar para a proteção do organismo (SUANTAWEE, 2013; ALSULAMI; SHAHEED, 2024).

O uso de compostos naturais no tratamento de diversas enfermidades, incluindo inflamações, é uma prática global consolidada (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016; KARATI et al., 2022). No Brasil, a fitoterapia tem raízes ancestrais e contribui para o desenvolvimento de aproximadamente 25% dos medicamentos modernos (AMARAL et al., 2012). Essa prática alternativa destaca-se tanto pela vasta biodiversidade do país quanto pelo conhecimento popular e científico acumulado, fruto da interação entre a sociedade e instituições de pesquisa (HASENCLEVER et al., 2017).

A naringina (NAR) é um composto natural encontrado em frutas cítricas, reconhecido por suas diversas propriedades biológicas e terapêuticas (MEMARIANI et al., 2021; AIHAITI et al., 2022). Pertencente à classe dos flavonoides, apresenta efeitos anti-inflamatórios, antiapoptóticos, antioxidantes, antibacterianos, anti-ulcerativos e desintoxicantes (CAO et al., 2021; NEPOMUCENO et al., 2024; SALAMA et al., 2024). Esse amplo espectro de atividades decorre da ativação de proteínas ligadas à sobrevivência celular, da inibição de processos inflamatórios ou da sinergia entre ambos os mecanismos (MALEKI et al., 2019).

Além de ser considerada segura, a NAR pode aliviar os efeitos colaterais tóxicos de outros fármacos por meio de múltiplas vias de sinalização e mecanismos moleculares (PENG et al., 2024). Entretanto, sua baixa solubilidade em água e limitada biodisponibilidade representam desafios farmacológicos, tornando necessário a utilização de nanocarreadores, como as ciclodextrinas, para aprimorar sua permeação e estabilidade (PAWAR et al., 2021).

As ciclodextrinas (CDs) atuam como transportadores de diversas substâncias orgânicas, sais e halogênios pouco solúveis em água ao formar um complexo de inclusão estável (CONCEIÇÃO et al., 2018; RIVERO-BARBARROJA et al., 2020). Embora a maioria dos estudos sobre excipientes farmacêuticos esteja voltada para a administração oral e parenteral, esses biomateriais têm se destacado como agentes promissores na administração tópica (LOFTSSON; MASSON, 2021), ao

potencializar a liberação de fármacos sem comprometer a função barreira da pele (MARTINS; VEIGA, 2002; LAI et al., 2015).

A aplicação tópica de anti-inflamatórios no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos agudos representa uma alternativa eficaz à administração oral, permitindo o controle localizado da inflamação e minimizando o risco de efeitos adversos sistêmicos (DERRY et al., 2015; BHAT et al., 2023). Além disso, essa via evita barreiras à absorção gastrointestinal, como variações de pH, ação enzimática e interações alimentares, além de ser uma opção viável para pacientes com dificuldades na ingestão oral, contribuindo para uma maior adesão ao tratamento (DIAS et al., 2014). TASSINARY et al. (2011) ressaltam que a onda sônica pode potencializar a permeação de fármacos de uso tópico, favorecendo sua liberação, retenção e direcionamento aos tecidos-alvo, seja de maneira isolada ou em associação com outras estratégias.

A fonoforese é um recurso terapêutico, amplamente utilizado na fisioterapia, que emprega o ultrassom como um estímulo físico para potencializar o transporte e absorção de substâncias ativas através da pele (CHEN et al., 2024). O aumento da permeabilidade dérmica está possivelmente associado à formação de microbolhas gasosas no estrato córneo e às modificações estruturais nos lipídios de membrana, ambos resultantes do fenômeno de cavitação acústica (AZAGURY et al., 2014; SEAH; TEO, 2018).

Embora os benefícios da NAR na modulação da inflamação e do estresse oxidativo sejam bem documentados, seus efeitos em associação com o ultrassom terapêutico (fonoforese) após lesão muscular esquelética ainda não foram explorados. Um estudo piloto, porém, demonstrou que essa combinação reduz os biomarcadores oxidativos. Diante disso, levando em consideração o potencial terapêutico da NAR, este estudo se propôs elucidar a hipótese de que a aplicação do gel com naringina combinada à fonoforese pode atenuar a liberação de citocinas inflamatórias e o dano oxidativo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Lesão musculoesquelética

Representando cerca de 40–45% da massa corporal total em humanos, o músculo esquelético é um componente importante da unidade músculo-tendão-osso. Este, fornece estabilidade e potência para todos os movimentos do corpo; e contribui para a regulação do metabolismo e a manutenção da homeostase do organismo (VIDONI et al., 2018; YIN et al., 2021). Contudo, sua capacidade de trabalho pode ser influenciada por enfermidades, inatividade, pelo processo de envelhecimento ou lesões (BROOKS, 2003; BROOKS; GUZMAN; RUIZ, 2023).

As lesões no músculo esquelético e na junção miotendínea (JMT) são frequentes em adultos jovens, principalmente em decorrência da prática esportiva, quedas e acidentes de trânsito (LIU et al., 2022; EDOUARD et al., 2023). São classificadas conforme os aspectos clínicos em: grau I, caracterizam-se por edema e discreto desconforto local; grau II, apresentam comprometimento parcial da função muscular, acompanhado, em alguns casos, de equimose; e grau III, envolvem ruptura completa das fibras musculares, dor intensa, hematoma extenso e perda total da função (FERNANDES; PEDRINELLI; HERNANDEZ, 2011; SANTANNA et al., 2022).

As injúrias musculares podem ocorrer por mecanismos indiretos ou por impacto direto, seja penetrante ou não (FLORES et al., 2018; EDOUARD et al., 2023). Quando o músculo sofre um trauma direto, pode haver laceração ou contusão, frequentemente acompanhadas de hemorragia intersticial intramuscular e formação de hematomas, o que compromete a integridade muscular e sua função (LIEBER; FRIDÉN, 2002; BAI et al., 2017). A disfunção muscular pode culminar em atrofia significativa do tecido e comprometimento severo das capacidades motoras, limitando a execução de atividades diárias básicas e impactando negativamente a qualidade de vida do paciente (RUSSO; VALLE; MALAGUARNERA, 2023).

O músculo diferenciado possui notável capacidade de autoproteção e reparo diante de injúrias (TURNER; BADYLAK, 2022; QIN et al., 2022). Em casos de danos menores, macrófagos residentes atuam removendo detritos pró-inflamatórios para evitar a ativação da inflamação. No entanto, na maioria das lesões musculares, desencadeia-se uma cascata inflamatória que conduz à regeneração tecidual (TOMAZONI et al., 2017; TU; LI, 2023).

A ativação de células-tronco residentes e posterior transmutação em mioblastos, permite a reparação completa das fibras musculares (MICHELE, 2022). As células satélites musculares são células mononucleadas indiferenciadas, localizadas entre a lâmina basal e o sarcolema, que permanecem em estado quiescente no adulto. No entanto, na presença de dano ao tecido muscular, essas células são iniciadas, retornam ao ciclo celular, proliferam, fundem-se e se diferenciam, contribuindo para a renovação e manutenção do tecido muscular (MOLINA et al., 2021; GALLAGHER et al., 2023). Ainda que essas células sejam altamente eficientes no processo

miogênico, a interação com células imunes e precursores fibroadipogênicos, seja por contato direto ou pela liberação de fatores solúveis, é essencial na recuperação tecidual e na restauração da homeostase após a lesão (BAGHDADI; TAJBAKHS, 2018; SHU et al., 2024). Contudo, em casos de lesão prolongada, o processo de reparo pode se tornar disfuncional, resultando em fibrose ou infiltração adiposa devido à atividade desregulada das células intersticiais musculares (CHELLINI et al., 2019).

2.2 Processo inflamatório, estresse oxidativo e o sistema de defesa antioxidante

A inflamação, caracterizada como uma resposta biológica essencial para a defesa contra agentes patogênicos (NAIR; KOPILAKKAL 2023), é composta por três fases interdependentes: fase inicial (inflamação aguda), fase proliferativa (regenerativa) e fase de remodelação (resolução da inflamação) (BAOGE et al., 2012; MONSANTO et al., 2019).

A fase inicial da resposta inflamatória é marcada pela vasodilatação e pelo aumento da permeabilidade vascular. No nível celular, as mitocôndrias atuam como sensores iniciais do estresse celular, regulando a inflamação por meio da liberação de padrões moleculares associados a danos mitocondriais (mito-DAMPs) e alterações metabólicas, como redução na produção de ATP e sobrecarga de Ca^{2+} (SANTAANNA et al., 2022). Simultaneamente, macrófagos e mastócitos locais, juntamente com diversas células imunológicas recrutadas da circulação sanguínea em resposta ao reconhecimento das DAMPs, atuam na degradação dos detritos teciduais e na liberação de citocinas inflamatórias, como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-8 (IL-8), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que estimulam a fusão e a vascularização dos mioblastos (CHAZAUD, 2020; QUALLS; SOUTHERN; CALL, 2021). Na fase proliferativa, os macrófagos passam de uma ativação pró-inflamatória (M1) para uma função anti-inflamatória (M2). Inicialmente, os M1 predominam no local da lesão, mas, após cerca de quatro dias, os M2 tornam-se mais abundantes, liberando citocinas anti-inflamatórias e fatores de crescimento (PERANDINI et al., 2018; WU et al., 2024). Esses mediadores estimulam a proliferação e diferenciação das células satélites e promovem a deposição de colágeno (TOUMI; F'GUYER; BEST, 2006). Ao final da fase proliferativa, inicia-se a fase de remodelação, caracterizada pela organização do colágeno e formação de novos vasos sanguíneos, etapa crucial para a restauração funcional do tecido muscular (GHARAIBEH et al., 2012). Esse processo ocorre de maneira dinâmica e não linear, com sobreposição de fases, cuja progressão depende da intensidade da lesão, da resposta imune e do equilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios (SANTAANNA et al., 2022).

Quando adequadamente regulada, a inflamação é fundamental para o reparo tecidual. Contudo, sua persistência descontrolada resulta em uma liberação excessiva de citocinas e quimiocinas inflamatórias, promovendo um estado de hiperinflamação. A chamada "tempestade de citocinas" leva a intensificação da formação de moléculas citotóxicas e citolíticas, além da formação

suprafisiológica de EROs/ERNs e espécies não radicais, o que compromete significativamente a integridade do músculo esquelético (TU; LI, 2023; KAUR et al., 2024).

As EROs englobam moléculas como o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila ($OH^\bullet$). Diferentemente do oxigênio molecular, as EROs apresentam um ou mais elétrons desemparelhados, conferindo-lhes alta reatividade (LIU et al., 2023). O ânion superóxido (O_2^-) resulta da redução monovalente do oxigênio molecular ao capturar um elétron. Apesar de sua curta meia-vida e relativa baixa reatividade, ele atua como precursor de radicais livres (RLs) altamente agressivos (LOSADA-BARREIRO; BRAVO-DIAZ, 2017; SILVA, 2022). O peróxido de hidrogênio (H_2O_2), embora não possua elétrons desemparelhados, atravessa facilmente as membranas celulares, contribuindo para a formação de novos RLs, além de provocar oxidação de grupos sulfidrilas e induzir alterações cromossômicas. Entre as EROs, o radical hidroxila ($OH^\bullet$) destaca-se como a espécie mais reativa e instável no organismo (OLSZEWER; FLAM; ELLOVITCH, 2017).

Em níveis fisiológicos, as EROs exercem uma função crucial na regulação de processos bioquímicos e vias de sinalização celular, estando envolvidas em atividades como carboxilação, hidroxilação e peroxidação (CRUZAT et al., 2007; SIES; JONES, 2020). No entanto, a produção excessiva destas, seja por fontes endógenas ou exógenas, estimula a ativação prolongada de vias inflamatórias, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B) e a cascata de citocinas pró-inflamatórias, podendo culminar em estresse oxidativo (JOMOVA et al., 2023; YILDIRIM; ALBAYRAK, 2023).

O estresse oxidativo é resultado de um desequilíbrio entre a formação de compostos pró-oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante (Figura 1) (BARBOSA et al., 2010; ZAMA et al., 2013). Esse desequilíbrio pode causar prejuízos à função celular, contribuindo para o desenvolvimento de diversas patologias, incluindo inflamação crônica, doenças neurodegenerativas, distúrbios cardiovasculares e câncer (MENDONÇA et al., 2022).

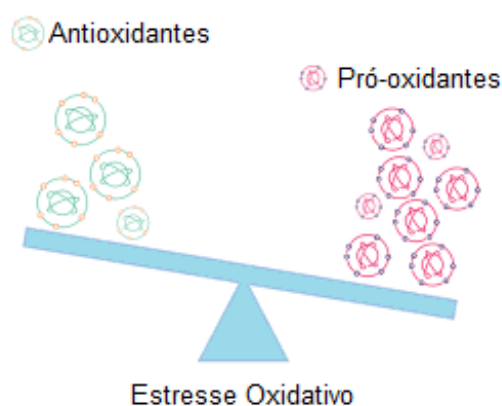


Figura 1 - Representação do estresse oxidativo. O desbalanço entre a geração de moléculas pró-oxidantes e o sistema de defesa antioxidante resulta no estresse oxidativo. Adaptado de: BORGES et al., (2018).

No músculo esquelético, cuja alta atividade metabólica exige grande quantidade de mitocôndrias, a produção de EROs é particularmente intensa. Durante a fosforilação oxidativa, os subprodutos gerados promovem danos ao DNA mitocondrial, alteram a cadeia de transporte de elétrons, desestabilizam o potencial de membrana, degradam os fosfolípidios da membrana e reduzem a capacidade antioxidante celular (PETRY et al., 2010; LIAM et al., 2022).

A deterioração dos lipídios constituintes da membrana celular é conhecida como peroxidação lipídica (BOROVIC SUNJIK et al., 2023; MONROE et al., 2025). Esse fenômeno altera propriedades estruturais essenciais, como fluidez e permeabilidade, podendo comprometer a integridade celular e levar à sua ruptura. A mensuração do malondialdeído (MDA), um subproduto dessa degradação, é amplamente utilizada para avaliar o impacto do dano oxidativo nas células (MOHIDEEN et al., 2021; ZOU et al., 2025).

O estresse oxidativo prolongado pode culminar também na ativação persistente de células do sistema imune, como macrófagos e neutrófilos (CHEN et al., 2024; SÁ et al., 2024). Esse ciclo prejudicial estimula a proteólise muscular e a apoptose, exacerbando a inflamação e a degeneração do tecido muscular (SAMPAIO; MORAES, 2010).

Para regular o equilíbrio redox e prevenir danos oxidativos, o organismo conta com sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (CASTRO-CEGRÍ et al., 2024; VILCHIS-LANDEROS et al., 2024). Os antioxidantes não enzimáticos incluem glutathione, melatonina, vitaminas C e E, carotenoides e flavonoides (MENDONÇA et al., 2022). Já os enzimáticos envolvem SOD, CAT, GPx, peroxirredoxina e glutathione S-transferase (GST), auxiliadas por NADPH, GSH e tioredoxinas (CHENG; JUDE; LANNER, 2020; NEYSANIAN et al., 2024).

As enzimas antioxidantes contribuem para a proteção celular contra danos oxidativos, convertendo EROs em metabólitos de oxigênio não reativos (ALVES, 2020; PREVEDELLO; COMACHIO, 2021) e modulam a regeneração miogênica em diferentes estágios (Figura 2). Elas promovem a viabilidade, proliferação e diferenciação de células satélite musculares, favorecem a angiogênese e minimizam a fibrose muscular (HIGUSHI et al., 1985; LIRA JUNIOR; PEREIRA, 2023).

A SOD constitui a primeira linha de defesa endógena contra o estresse oxidativo, catalisando a transfiguração do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio (LEÃO; VENANCIO, 2024). Existem três isoformas da proteína, todas dependentes de metais de transição para sua atividade catalítica. Enquanto a SOD1 e a SOD3 utilizam cobre e zinco como cofatores, a SOD2 depende do manganês (VAZIRI et al., 2003; SANCHES et al., 2024). Quanto à distribuição nas células, a SOD1 está localizada no citosol e no espaço intermembranar mitocondrial, a SOD2 encontra-se na matriz mitocondrial e a SOD3 no espaço extracelular (POWERS; JACKSON, 2008).

O H_2O_2 gerado pela ação da SOD, quando em concentrações elevadas, é decomposto em água e oxigênio molecular pela CAT. A CAT é um hemotetrâmero localizado em peroxissomos que utiliza

o ferro como cofator (ZAMA et al., 2013; TREML; SMEJKAL, 2016). Como a CAT não está presente nas mitocôndrias, a eliminação do H_2O_2 neste compartimento celular é mediada principalmente pela GPx (IGHODARO; AKINLOYE, 2018). A atividade da SOD aumenta gradativamente no músculo 12 horas após a lesão, enquanto a expressão da CAT e GPx é aumentada em até 48 horas (KOZAKOWSKA et al., 2015).

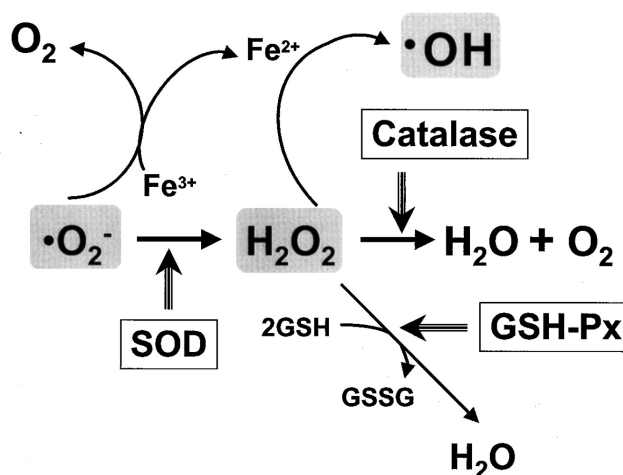


Figura 2 - Atividade das enzimas antioxidantes. O ânion superóxido ($\text{O}_2^{\bullet -}$) é transformado em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pela ação da superóxido dismutase (SOD). Na presença de íons ferroso (Fe^{2+}), o H_2O_2 pode sofrer a reação de Fenton, originando o radical hidroxila ($\text{OH}^{\bullet}$), altamente reativo. Para evitar danos celulares, a catalase (CAT) atua na decomposição do H_2O_2 em água (H_2O) e oxigênio molecular (O_2), enquanto a glutatona peroxidase (GPx) regula o balanço redox celular ao manter a homeostase entre a glutatona reduzida (GSH) e a glutatona oxidada (GSSG). Adaptado de: GRIENDLING; FITZGERALD (2003).

Em muitas condições patológicas, os antioxidantes endógenos são insuficientes para neutralizar a atividade exacerbada dos RLs. Diante desse cenário, estudos reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas que atuem na eliminação eficiente de EROs para a preservação da integridade celular e da funcionalidade muscular (LIAM et al., 2022).

2.3 Naringina

Os flavonoides constituem o maior e mais significativo grupo de metabólitos secundários presentes em plantas, vegetais, sementes, frutas, especiarias, folhas e flores, com mais de 10.000 compostos isolados e identificados (ALVES et al., 2011; ULLAH et al., 2020). São classificados de acordo com modificações presentes em seu anel C em: flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanonóis, catequinas, antocianidinas, chalconas e auronas (Figura 3) (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016; DA SILVA et al., 2024).

Reconhecidos por suas propriedades terapêuticas, os flavonoides, demonstram efeitos anticâncer, antivirais, antioxidantes, antimicrobianos e anti-inflamatórios (LIMA; BEZERRA, 2016; PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016; MOREIRA; LOPES; SOUZA, 2020; MORAES et al.,

2022). A atividade antioxidante dos flavonoides é atribuída à sua capacidade de doar elétrons, conforme demonstrado em estudos anteriores (COOK; SAMMAN, 1996).

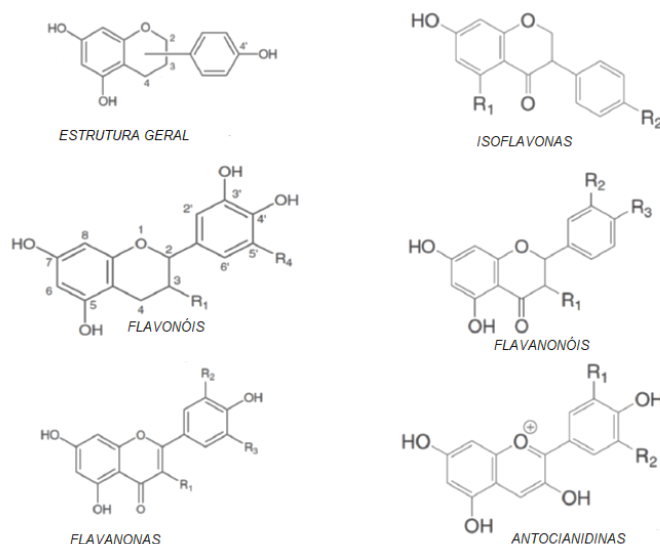


Figura 3 - Classificação dos flavonoides. Adaptado de: LIMOM et al., (2010)

A NAR (4',5,7-tri-hidroxiflavanona-7-ramnoglicosídeo), um polifenol pertencente à classe dos flavonoides, é predominantemente encontrada em frutas cítricas, incluindo limão, laranja, tangerina e toranja, e em ervas medicinais chinesas (NEPOMUCENO et al., 2024; SALAMA et al., 2024). Sua biossíntese ocorre via rota dos fenilpropanóides, iniciando-se com a conversão da fenilalanina em ácido cinâmico pela ação da enzima fenilalanina amônia-liase (PAL). Esse intermediário é então hidroxilado pela cinnamato-4-hidroxilase (C4H), resultando em p-cumarato, que, por sua vez, é ativado a p-cumaroil-CoA por meio da 4-cumarato-CoA ligase (4CL). Esse composto serve de ponto de partida para a síntese da chalcona, catalisada pela chalcona sintase (CHS), que é posteriormente convertida em naringenina pela chalcona isomerase (CHI). A naringenina, considerada o núcleo estrutural da naringina, é submetida a duas etapas de glicosilação: inicialmente pela flavanonas 7-O-glicosiltransferase (UF7GT), gerando prunina, e, em seguida, pela flavanonas 7-O-glicosídeo 2-O-β-L-ramnosiltransferase (F7GRT), finalizando a formação da naringina (ZANG et al., 2019; GOMES et al., 2024).

Subclassificada como flavonona, a NAR, é composta por uma estrutura que inclui dois componentes principais: a aglicona (naringenina) e a unidade de glicose (Figura 4). Sua forma aglicona é constituída por três anéis: dois anéis de benzeno (denominados A e B) e um anel heterocíclico (anel C). A presença de um grupo hidroxila (-OH) nos anéis A e C, contribuem para as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da naringina (DEGER et al., 2021; RODRIGUES; ALENCAR, 2023). A unidade de glicose está unida ao carbono C-7 da aglicona por meio de uma

ligação glicosídica, tornando-a uma molécula glicosilada (STABRAUSKIENE et al., 2022). Sua fórmula química é $C_{27}H_{32}O_{14}$, e seu peso molecular é 580,54 (LU et al., 2024).

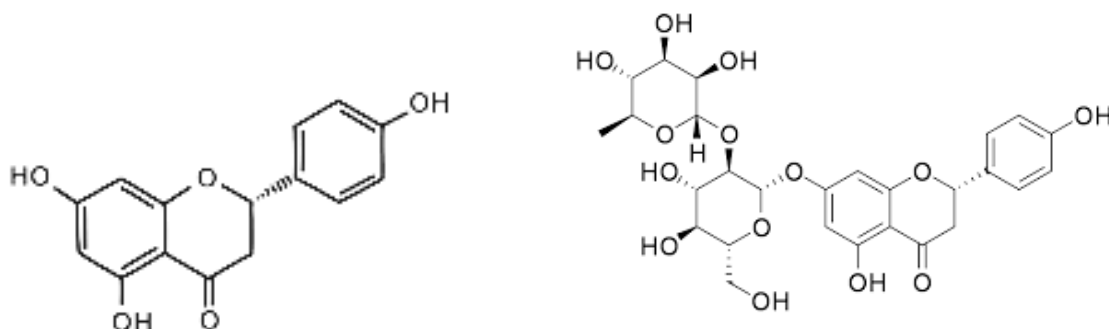


Figura 4 - Estrutura química da naringenina e naringina.

A naringenina e a NAR apresentam um amplo espectro de propriedades biológicas e farmacológicas, incluindo ação anti-inflamatória, antioxidante, anticâncer, antiapoptóticos, antiulcerativos, cardioprotetora, nefroprotetora, antienvelhecimento, anti-hiperglicêmica, antiosteoporótica e gastroprotetora (ZYGMUNT et al., 2010; ARAUJO, 2019; GAN et al., 2023; PENG et al., 2024; ALHALMI et al., 2024; BAJGAI et al., 2024; RATH et al., 2024; MAACHE et al., 2024). Outrossim, a NAR tem sido associada a efeitos benéficos na saúde do músculo esquelético (XUE et al., 2021; LI et al., 2021; SHI et al., 2023; LV et al., 2023).

Estudo experimental atual demonstrou que a NAR atenua o acúmulo de lipídios musculares e os níveis de MDA, ao mesmo tempo que modula a atividade das enzimas antioxidantes no quadríceps de ratos obesos. Além disso, reduz a expressão dos genes MuRF1 e Atrogin-1, associados à degradação proteica, e melhora a estrutura das fibras musculares, favorecendo o aumento de sua área e diâmetro (TERMKWANCHAROEN et al., 2022). A NAR também está associada ao aumento da resistência muscular em camundongos selvagens e à melhora da disfunção muscular em camundongos mdx por meio da ativação do eixo transcricional Sp1-ERR γ (LV et al., 2023); e ao aumento da atividade enzimática aeróbia e potencialização da resistência ao exercício em camundongos (SHI et al., 2023).

Recentemente, pesquisadores investigaram as propriedades antioxidantes dos flavonoides NAR e rutina, e seus efeitos no dano oxidativo ao DNA no câncer, concluíram que a NAR possui uma extensa capacidade de remover radicais nocivos, excedendo 60% para todos os radicais analisados. Esta descoberta reforça sua potente capacidade antioxidante (PRAVIN et al., 2024). Os efeitos terapêuticos e os mecanismos de ação da NAR em formulações tópicas voltadas para lesões cutâneas de origem inflamatória e oxidativa foram investigados em modelo murino. Os resultados mostraram que NAR reduziu edema (72%), citocinas inflamatórias como TNF α (100%) e IL-1 β

(53%), além da produção de ânion superóxido (98%), por meio da redução da expressão de gp91phox (MARTINEZ et al., 2016). A ação anti-inflamatória e antioxidante da NAR, pode estar relacionada à rota de sinalização do NF - κ B, redução da expressão e secreção de citocinas (LEYVA-LÓPEZ et al., 2016; LIU et al., 2024) e a regulação da atividade de proteínas de defesa antioxidantes, como a SOD e GPX (WU et al., 2024). A via NF - κ B regula a expressão de vários genes pró-inflamatórios e também serve como mediador crítico para a resposta inflamatória (YU et al., 2020; POMA, 2020).

Apesar de seus diversos benefícios, a aplicação clínica da NAR é significativamente limitada por sua suscetibilidade à oxidação, baixa solubilidade em água e reduzida taxa de dissolução (DANGRE et al., 2023; IM et al., 2023). Além disso, sua estabilidade é comprometida em meio ácido, sendo rapidamente metabolizada pela β -glicosidase no estômago e degradada na corrente sanguínea após administração intravenosa, o que compromete sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica (RAVETTI et al., 2023). Assim, pesquisas têm explorado estratégias para proteger a NAR da degradação e garantir sua liberação controlada de maneira precisa, a fim de maximizar seus efeitos terapêuticos (SHARMA et al., 2021). Conforme estudos recentes, a formação de complexos de inclusão com CDs, é uma estratégia eficaz para aprimorar a solubilidade aquosa, estabilidade físico-química e biodisponibilidade de princípios ativos e medicamentos (BHARGAV, 2021; SANTOS, 2023).

2.4 Ciclodextrinas

As CDs são oligossacarídeos cíclicos compostos por seis ou mais unidades de glicose interligadas por ligações α -1,4. Estruturalmente, as CDs caracterizam-se por uma cavidade interna hidrofóbica e uma superfície externa hidrofílica, assemelhando-se a um toro ou cone truncado (FRACETO et al., 2007; SEMALTY, 2014). Essa propriedade estrutural tem viabilizado sua aplicação em diversas áreas científicas e tecnológicas, sendo especialmente relevante na indústria farmacêutica. Nessa área, as CDs viabilizam a criação de complexos de inclusão em formulações inovadoras, preservando o princípio ativo e otimizando suas propriedades físico-químicas (BRITTO; NASCIMENTO JR; DOS SANTOS, 2004; VENTURINI et al., 2008; SANTOS; SILVA, 2022).

Quando incorporadas a diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos, géis, filmes, nanopartículas e supositórios, as CDs contribuem para maior solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade dos fármacos e potencializam seus efeitos biológicos em diversas vias de administração, incluindo tópica, oral, nasal, vaginal e retal (SAOKHAM et al., 2018; LACHOWICZ et al., 2020; RICCIO et al., 2023). As ciclodextrinas aprimoram a administração tópica de medicamentos ao aumentar a concentração do fármaco na superfície da barreira cutânea (LOFTSSON; MASSON, 2021).

Publicação recente demonstrou que a formação de complexos de inclusão entre melatonina e CD promove uma melhora significativa na solubilidade do fármaco, além de acelerar sua taxa de

dissolução, resultando em maior biodisponibilidade (SAKELLAROPOULOU et al., 2022). Resultados semelhantes foram observados na complexação da hesperetina e da naringenina, cujas solubilidades e biodisponibilidades mostraram-se diretamente proporcionais ao aumento da temperatura e da concentração de CD (TOMMASINI et al., 2004).

Após a administração, dentro do organismo, o complexo fármaco-ciclodextrina se dissocia, garantindo a liberação do fármaco de forma controlada (SARABIA-VALLEJO, 2023). Os complexos de inclusão são mantidos, sobretudo, por interações eletrostáticas, forças de van der Waals e ligações de hidrogênio, que atuam como principais agentes de ligação (SZENTE; SZEMÁN; SOHAJDA, 2016).

Dentre as três principais variações naturais, alfa (α -CD), beta (β -CD) e gama (γ -CD), a beta (β -CD), formada por sete unidades de D-(+)-glicopirranose, é a mais utilizada na área farmacológica devido a sua versatilidade, eficiência e baixo custo (FRACETO et al., 2007). SOUSA-FILHO et al. (2018), ao investigarem o potencial terapêutico da diosmina em biomarcadores oxidativos no tecido musculoesquelético, destacou a baixa solubilidade em água e a limitada biodisponibilidade dos flavonoides. Diante desse desafio, testou a complexação com β -CD e confirmou que essa abordagem aprimora as características físico-químicas e potencializa a eficácia terapêutica do fitocomposto. De forma semelhante, foi demonstrado que o fitocomplexo contendo o flavonoide *Bryophyllum pinnatum* apresentou melhoria na atividade antioxidante quando associado à β -CD (DENADAI et al., 2019).

2.5 Ultrassom terapêutico e fonoforese

O ultrassom é uma onda acústica inaudível com frequência superior a 20 kHz. No contexto da medicina, o ultrassom pode ser dividido em dois regimes: um para medição e processamento em líquidos/sólidos, e outro para aplicações biomédicas, como diagnóstico e terapia (LEIGHTON et al., 2007).

Utilizado clinicamente há cerca de seis décadas, o ultrassom terapêutico (UTP) constitui um recurso eficaz no tratamento de disfunções musculoesqueléticas, incluindo lesões agudas de tecidos moles, síndromes por overuse e patologias ortopédicas ou reumatológicas crônicas (PAPADOPOULOS; MANI, 2020). Uma revisão sistemática recente, baseada na análise de ensaios clínicos randomizados, avaliou a efetividade do UTP no manejo da fascite plantar, considerando a intensidade da dor e a limitação funcional como principais desfechos. Os achados dos estudos selecionados evidenciaram que a aplicação do UTP resultou em melhora significativa na redução da dor e na recuperação funcional dos pacientes (ALHAKAMI et al., 2024).

A resposta biológica ao ultrassom é multifacetada, abrangendo diferentes tipos celulares e diversas vias de sinalização, como MAPK, COX-2/PGE2, iNOS/NO, além da comunicação celular mediada por junções gap e ativação de mecanorreceptores (PADILLA et al., 2014). Embora os mecanismos envolvidos nesses efeitos ainda não sejam totalmente compreendidos, acredita-se que

incluam ações como a cavitação acústica, propagação de ondas e a indução de circulação fluídica, que facilita o transporte de nutrientes e moléculas sinalizadoras (DYSON et al., 1982; REHER et al., 2002).

A fonoforese é uma técnica que explora as propriedades mecânicas e térmicas do ultrassom para potencializar a absorção transdérmica de fármacos (CAGNIE et al., 2003; EAD et al., 2022; LIU et al., 2024). A principal vantagem deste recurso consiste na possibilidade de administração de um fármaco de maneira segura, indolor e não invasiva. Sincronicamente, minimiza os riscos associados a outras vias de aplicação e contribui para uma melhor adesão do paciente ao tratamento (CICCONE; LEGGIN; CALLAMARO, 1991; JORGE; FERES; TELES, 2010).

O uso do UTP, especialmente em frequências altas ($\geq 0,7$ MHz), para fonoforese remonta à década de 1950, enquanto a aplicação de ultrassom de baixa frequência (LFS, 20–100 kHz) começou a ser mais explorada apenas nas últimas duas décadas (POLAT et al., 2011). Nesta abordagem, o fármaco é incorporado a um agente de acoplamento, o qual serve para transferir a energia dos ultrassons para a pele. Acredita-se que o aumento da permeação de macromoléculas através da epiderme, derme e anexos cutâneos, resulta da desnaturação das proteínas estruturais da queratina no estrato córneo, remoção das camadas cornificadas, alteração da organização lipídica da matriz intracelular entre os corneócitos e formação de canais aquosos, provocadas pelo fenômeno de cavitação acústica (MITRAGOTRI; KOST, 2000; GURNEY et al., 2011). A cavitação caracteriza-se pela oscilação de microbolhas de gás nos tecidos em resposta às ondas ultrassônicas (PARK et al., 2016).

Estudos in vivo demonstraram que a aplicação da fonoforese atuou como um agente potencializador na liberação de flavonoides para o meio, tanto em formulações contendo gel com 5% de rutina quanto em extrato etanólico obtido das cascas do caule de *Ximenia americana* L (VALANDRO et al., 2015; LEAL et al., 2016). A partir do desenvolvimento de um gel à base de quercetina/ β -ciclodextrina, avaliou-se seus efeitos, tanto isoladamente quanto em combinação com a fonoforese, sobre biomarcadores oxidativos após lesão muscular. Os achados indicaram que a associação terapêutica intensificou a ação do flavonoide, promovendo a redução da peroxidação lipídica e da atividade das enzimas SOD e CAT (SOUSA-FILHO et al., 2021). Resultados semelhantes foram obtidos na investigação dos efeitos do gel de copaíba/ β -ciclodextrina associado à aplicação de fonoforese (DA CRUZ et al., 2021).

Investigar os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes da NAR associada à fonoforese no tratamento de lesões por impacto no músculo esquelético de ratos pode fornecer insights valiosos para sua aplicação clínica em humanos.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Analisar os efeitos do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina combinado à fonoforese em biomarcadores inflamatórios e oxidativos após lesão musculoesquelética em ratos.

3.2. Específicos

Avaliar as propriedades físico-química da naringina através de softwares de bioinformática.

Avaliar nos músculos esqueléticos submetidos à injúria, os efeitos do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina, isoladamente e associado à fonoforese, sobre:

- o conteúdo de citocinas (interleucina e fator de necrose tumoral);
- o dano oxidativo (peroxidação lipídica, superóxido dismutase e catalase);
- o dano tecidual (infiltrados inflamatórios).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Análise *in silico*

4.1.1 Obtenção do composto

Após uma análise inicial da literatura científica, a busca pelo composto foi realizada na plataforma Explore Chemistry do PubChem Substance and Compound databases, visando obter sua estrutura molecular em formatos bidimensional (2D) e tridimensional (3D).

4.1.2 Caracterização físico-química

Para a caracterização físico-química do composto, inicialmente buscou-se seu Canonical SMILES no Explore Chemistry do PubChem Substance and Compound databases, conforme a etapa anterior. Com essa informação, as ferramentas SwissADME e PreADMET foram empregadas para prever e calcular propriedades químicas essenciais que influenciam o comportamento do fármaco no organismo. Entre os parâmetros analisados, destacam-se o coeficiente de partição octanol-água (Log P), que indica a lipofilicidade e a capacidade de atravessar membranas celulares; a solubilidade aquosa (Log S), fundamental para a absorção e distribuição; os pontos de fusão e ebulição, que refletem a estabilidade térmica e a volatilidade; o número de ligações de hidrogênio, relevante para a permeabilidade; e o número de ligações rotativas, que influencia a flexibilidade estrutural e a interação com receptores. Os dados obtidos pelo SwissADME, a partir do Canonical SMILES, forneceram informações cruciais para avaliar o “drug-likeness” do composto, ou seja, suas características compatíveis com moléculas bioativas.

4.1.3 Análise farmacocinética

A análise farmacocinética foi conduzida em duas etapas utilizando os softwares online SwissADME e PreADMET. Inicialmente, o SwissADME foi empregado para prever a absorção gastrointestinal (GI), a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), a interação com a glicoproteína P (P-gp) — tanto como substrato quanto inibidor —, a inibição das isoformas do Citocromo P450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4) e a permeabilidade cutânea. A classificação da absorção GI foi categorizada como alta ou baixa, enquanto a análise da BHE indicou o potencial do composto para atravessar essa barreira, aspecto relevante para ações no sistema nervoso central. As previsões de interação com a P-gp avaliaram se o composto seria ativamente transportado para fora das células, influenciando sua absorção e excreção. Já a análise da inibição das enzimas CYP450 revelou o possível impacto do composto no metabolismo de outros fármacos. Por fim, a permeabilidade cutânea, aspecto crucial para formulações tópicas, foi avaliada qualitativamente.

Na segunda etapa, o software PreADMET foi utilizado para prever o comportamento do composto como substrato das enzimas CYP2D6 e CYP3A4, além de estimar a permeabilidade MDCK, baseada em células MDCK, fornecendo uma medida quantitativa da absorção gastrointestinal. Para realizar essas análises, o Canonical SMILES do composto foi convertido para o formato MOL por meio do Online SMILES Translator and Structure File Generator. Em seguida, o arquivo MOL foi importado para o PreADMET, que gerou a estrutura tridimensional da molécula e processou as informações adicionais mencionadas.

4.1.4 Análise de toxicidade

A avaliação toxicológica do composto foi realizada utilizando o software PreADMET | Prediction of ADME/TOX, que forneceu previsões detalhadas sobre o perfil de toxicidade. Após a conversão do Canonical SMILES para o formato MOL, conforme mencionado anteriormente, o arquivo foi importado para seção Toxicity do PreADMET. A análise de toxicidade incluiu uma série de testes, como a toxicidade aguda em algas, peixes e *Daphnia Magna*, que são essenciais para avaliar o impacto ambiental do composto. O teste de Ames foi realizado para investigar a mutagenicidade, utilizando as cepas *Salmonella typhimurium* TA100 e TA1535, com e sem ativação metabólica (S9), com o objetivo de identificar potenciais efeitos cancerígenos (WANG et al., 2023). Também foi prevista a carcinogenicidade em camundongos e ratos, a fim de determinar o risco de câncer em exposições prolongadas. Além disso, o PreADMET previu a inibição do canal de potássio hERG, um fator crucial para a avaliação da cardiotoxicidade, pois a inibição deste canal pode levar a arritmias cardíacas.

4.2. Análise *in vivo*

4.2.1 Aspectos éticos

O protocolo de estudo foi executado após revisão e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal/UFS, sob nº 2471120923, conforme normas e princípios éticos do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

4.2.2 Animais

Ratos machos Wistar (250-300g) oriundos do Biotério Setorial da Universidade Federal de Sergipe foram mantidos em gaiolas com dimensões 39x32x25cm (5 ratos por gaiola) num ciclo alternado de 12 horas de luz e escuridão, em dieta livre de ração e água. Os animais foram distribuídos com igual proporção em cinco grupos diferentes (n=40), com oito animais alocados por grupo. Grupo controle (CTR) - animais sem indução da lesão muscular; Grupo lesão muscular (LM) - animais lesionados e não submetidos a tratamento; Grupo gel com naringina complexada em β -ciclodextrina (5%) (NAR) - animais lesionados, tratados com aplicação tópica de gel com naringina complexada em β -ciclodextrina; Grupo ultrassom terapêutico (UTP) - animais lesionados e

tratados com ultrassom terapêutico e gel salino (0,9%) e Grupo ultrassom terapêutico associado ao gel com naringina complexada em β -ciclodextrina (UTP + NAR) – animais lesionados e tratados com ultrassom terapêutico e gel com naringina complexada em β -ciclodextrina.

4.2.3 Modelo de lesão muscular traumática

O modelo de trauma muscular foi desenvolvido usando o procedimento descrito por RIZZI et al., (2006). Os ratos foram anestesiados com injeção intraperitoneal de cloridrato de cetamina (90mg/Kg; Syntec, São Paulo, Brasil) e cloridrato de xilazina (25mg/kg; Syntec, São Paulo, Brasil), e em seguida foi realizada tricotomia na região posterior da pata traseira esquerda. O músculo gastrocnêmio foi lesionado com um único e brusco impacto por meio de prensa mecânica (CIDEF, RS, Brasil), composta por barra de metal com massa de 0.459 kg que é atravessada por um fio guia numa altura de 18 cm e gera uma energia cinética de 0.811 Joules. Os animais do grupo controle foram anestesiados para garantir padronização.

4.2.4 Tratamento

O tratamento foi aplicado em intervalos de 2, 12, 24, 48, 72 e 96 horas após a indução da lesão muscular.

O Ultrassom Terapêutico (Ibramed, Amparo, Brasil) foi conduzido no modo pulsado, com área de radiação efetiva (ERA) de 1cm², ciclo de trabalho de 50%, frequência de 1MHz, intensidade de 0,8 W/cm² por 6 minutos. A área tratada foi de aproximadamente 2 cm (RIZZI et al. 2006), concentrando-se no foco da injúria em movimentos circulares (SALIBA et al. 2007). Para cada aplicação de ultrassom, os ratos foram anestesiados com injeção intraperitoneal de cloridrato de cetamina (90mg/Kg; Syntec, São Paulo, Brasil) e cloridrato de xilazina (25mg/kg; Syntec, São Paulo, Brasil).

A naringina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), previamente complexada em β -ciclodextrina (DFA/UFS – Profa. Dra. Mairim Serafini) e incorporada a 5% em gel de carbopol, foi administrada por via tópica ou por meio do ultrassom, de acordo com os parâmetros previamente descritos. Em cada sessão de tratamento, foram aplicados 70 mg do gel diretamente sobre o local da lesão. No grupo tratado por aplicação tópica (grupo NAR), o gel foi distribuído utilizando-se uma haste de algodão, realizando-se movimentos circulares durante 06 minutos.

4.2.5 Sacrifício dos animais e preparação da amostra

Duas horas após o último tratamento, ou seja, 98h após a indução da lesão muscular, os animais foram eutanasiados pela sobredosagem da associação de cetamina e xilazina. O músculo lesionado foi cirurgicamente removido e armazenado em um freezer a -80 °C para posterior análise.

4.2.6 Determinação do conteúdo de citocinas

As amostras foram homogeneizadas em tampão de extração de citocina contendo solução salina tamponada com fosfato (10 mM, pH 7,4), um coquetel de inibidores de protease (1:1000 v/v; Merck, Darmstadt, Alemanha), fluoreto de fenilmetilsulfonila (0,1 mM), NaCl (150 mM), EDTA (1 mM) e Tween 20 (0,05%), e centrifugadas a $10.000\times g$. Posteriormente, as concentrações de TNF- α e IL-1 β no sobrenadante foram determinadas usando kits de ensaio imunoenzimático comercialmente disponíveis, seguindo o protocolo do fabricante (Invitrogen, Waltham, MA, EUA). Os resultados foram expressos em pg/mg de proteína.

4.2.7 Mensuração dos produtos da peroxidação lipídica

A peroxidação lipídica foi analisada de acordo com a formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), como descrito por DRAPER; HADLEY (1990). As amostras foram pesadas e homogeneizadas em 10 vezes o volume de solução do tampão fosfato, contendo BHT (12,6 mM). Em seguida, 200 μ L do homogenato foi incubado com solução ácida (TBA 0,37%; TCA 15%; HCL 0,25M) a 90°C por 45 minutos. Após essa fase, as amostras foram centrifugadas a 14.000 rpm durante 5 minutos para retirada de 300 μ L do sobrenadante. Ao sobrenadante, foi acrescentado 300 μ L de n-butanol e 30 μ L de solução saturada de NaCl. A mistura foi agitada em vórtex por 30 segundos e novamente centrifugada a 14.000 rpm por 2 minutos. Por último, 200 μ L do sobrenadante foi pipetado em placa de 96 poços para leitura de absorbância à 535 e 572 nm no espectrofotômetro. Os resultados foram expressos em nmol MDA/mg de tecido.

4.2.8 Dosagem de proteínas

O conteúdo de proteína do tecido muscular homogeneizado foi medido usando albumina de soro bovino como um padrão, para normalização dos ensaios de atividade das enzimas antioxidantes SOD e CAT. Reagente fosfomolibdico fosfotungstico (Folin fenol) foi adicionado às amostras e então ligado à proteína presente, resultando em uma alteração da coloração do reagente (amarelo-azul). A absorbância a 750 nm foi então medida no espectrofotômetro (LOWREY et al, 1951).

4.2.9 Determinação da atividade da superóxido dismutase (SOD)

Para atividade da SOD, foi mensurada a formação de íons superóxido pela auto-oxidação do pirogalol e inibição da redução do sal de tetrazoluim (MTT), conforme adaptação por MARKLUND do protocolo de MADESH e BALASUBRAMANIAN (1974). A amostra foi homogeneizada em tampão fosfato e o sobrenadante coletado após centrifugação à 12000 rpm por 30 minutos a uma temperatura de 4°C. O branco foi feito com mistura de PBS e MTT (1,25 mM) e pipetado em placa de 96 poços. No padrão foi acrescentado pirogalol solubilizado em PBS

contendo 1mM de DTPA (concentração final de 100 μ M). A quantidade de amostra utilizada foi 30 μ L. O DMSO foi adicionado ao ensaio após 5 minutos de reação. A placa foi agitada e lida em espectrofotômetro (PG Instruments – UV-VIS Spectrophotometer Model T80+) à 570 nm. A atividade da enzima foi expressa em unidade de SOD/mg proteína

4.2.10 Determinação da atividade da catalase (CAT)

A atividade da catalase foi mensurada através da curva de queda do peróxido de hidrogênio (H_2O_2). A homogeneização da amostra seguiu os mesmos padrões da SOD. Tampão fosfato (50mM) e a amostra foram adicionados em cubeta de quartzo de 1 mL. Para iniciar a reação, o peróxido de hidrogênio (0,3M) foi acrescentado. A leitura foi executada em espectrofotômetro com absorvância de 240nm e temperatura de 25°C (PG Instruments – UV-VIS Spectrophotometer Model T80+). O teste cinético teve duração de 5 minutos. A atividade da enzima foi expressa em unidade de CAT/mg proteína (AEBI, 1984).

4.2.11 Avaliação histológica

Cinco dias após a indução do trauma muscular, o gastrocnêmio foi cirurgicamente removido e secções transversas do músculo foram obtidas e imediatamente imersas em solução de paraformaldeído a 4% (PFA) em fosfato 0,1 M tampão (pH 7,4) por 48 h para posterior processamento histológico. O material foi incluído em parafina e seções de 5 μ m de espessura cortadas usando um micrótomo. Os cortes foram corados com hematoxilina e eosina (H & E) para aquisição de imagem e análise histopatológica da histoarquitetura muscular (STEWART et al, 2016).

4.2.12 Análise estatística

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente empregando-se o teste de análise unidirecional de variância (ANOVA), seguido do teste de comparação múltipla de Tukey, adotando-se $p < 0,05$ como nível de significância. O software utilizado para a análise foi o GraphPadPrisma 8. Os dados foram expressos como média $\pm$ erro padrão médio (EPM).

5. RESULTADOS

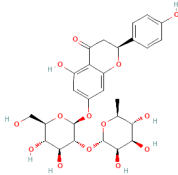
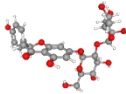
5.1. Análise *in silico*

5.1.1 Obtenção do composto e caracterização físico-química

As principais características do composto NAR, amplamente conhecido por suas propriedades bioativas, estão sistematizadas no Quadro 01. Esse composto é identificado no banco de dados PubChem com o ID 442428. Sua fórmula molecular, C₂₇H₃₂O₁₄, evidencia a presença de uma estrutura rica em átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio, características comuns aos flavonoides.

As representações estruturais 2D e 3D destacam a complexidade molecular da NAR. A estrutura 2D ilustra os detalhes das ligações químicas entre os átomos e os grupos funcionais, enquanto a estrutura 3D demonstra a conformação espacial da molécula, enfatizando sua tridimensionalidade e possíveis interações estéricas.

Quadro 01 - Características Gerais do Composto Naringina

Composto	Pubchem ID	Fórmula Molecular	Estrutura 2D	Estrutura 3D
Naringina	442428	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄		

Fonte: SANTANA, 2024. Conforme dados coletados e interpretados do PubChem.

O Bioavailability Radar da Naringina, gerado pela ferramenta SwissADME, fornece uma representação gráfica das propriedades biofarmacêuticas do composto, permitindo avaliar sua adequação em termos de biodisponibilidade ideal (Figura 05). A área sombreada em rosa representa os valores ideais para cada parâmetro analisado, enquanto a linha vermelha demonstra as propriedades específicas do composto avaliado. Os parâmetros considerados incluem lipossolubilidade (LIPO), que está relacionada à capacidade do composto de se dissolver em lipídios; tamanho molecular (SIZE), importante para permeabilidade e absorção; área de superfície polar (POLAR), que mede a polaridade molecular, sendo relevante para a permeação em membranas biológicas; solubilidade aquosa (INSO), avaliada pelo log S; grau de insaturação (INSATU), que avalia a proporção de ligações duplas na estrutura; e flexibilidade (FLEX), que refere-se à quantidade de ligações rotacionais da molécula. A análise revela que as propriedades do composto se encontram majoritariamente dentro dos limites aceitáveis para a biodisponibilidade, sugerindo um bom potencial para sua eficácia e absorção em sistemas biológicos.

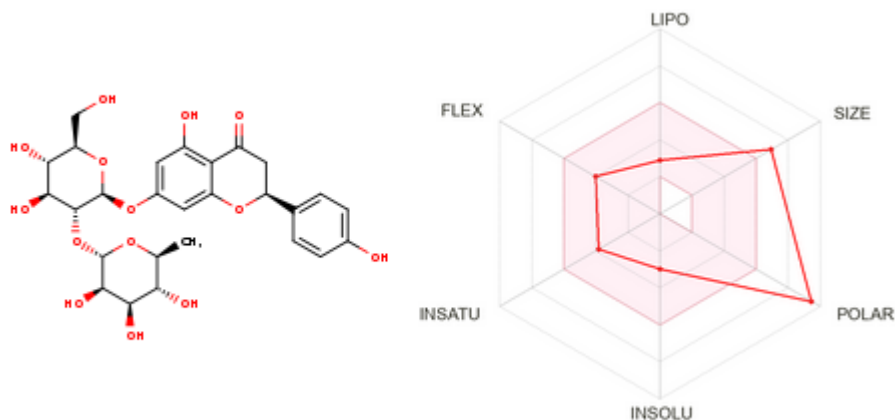


Figura 05 - Bioavailability Radar da naringina. Fonte: SwissADME. Legenda: A área rosa representa a faixa ideal para cada propriedade analisada, enquanto a linha vermelha representa as propriedades específicas do composto. LIPO (lipossolubilidade); SIZE (volume molecular); POLAR (área de superfície polar- TPSA); INSOLU (Log S, solubilidade aquosa); INSATU (insaturação); FLEX (flexibilidade).

Os valores de lipofilicidade do composto NAR foram expressos por diferentes modelos de cálculo de Log Po/w (coeficiente de partição octanol/água), conforme analisado na ferramenta SwissADME (tabela 01). O modelo iLOGP indicou um valor positivo de 1,96, enquanto os demais modelos (XLOGP3, WLOGP, MLOGP e SILICOS-IT) apresentaram valores negativos, variando de -0,44 a -2,77. O valor de consenso gerado pelo SwissADME, que combina as diferentes abordagens, foi de -0,87. Esse resultado evidencia que, dependendo do método de cálculo, a lipofilicidade da NAR pode variar, refletindo sua interação diferencial com ambientes hidrofóbicos e hidrofílicos.

Tabela 01 -Lipofilicidade do composto Naringina

Composto	Log Po/w (iLOGP)	Log Po/w (XLOGP3)	Log Po/w (WLOGP)	Log Po/w (MLOGP)	Log Po/w (SILICOS-IT)	Consensus Log Po/w
Naringina	1.96	-0.44	-1.49	-2.77	-1.64	-0.87

Fonte: SANTANA, 2024. Conforme dados coletados e interpretados do SwissADME.

Os resultados relacionados à solubilidade aquosa da NAR, também foram calculados pelo SwissADME (tabela 02). Os valores do log S (ESOL) indicaram -2,98, classificando o composto como solúvel, com uma solubilidade estimada de 6,04 x 10⁻¹ mg/mL ou 1,04 x 10⁻³ mol/L. Os cálculos baseados no modelo “Ali” sugeriram valores um pouco mais baixos, com um log S de -3,82 e solubilidade de 8,77 x 10⁻² mg/mL ou 1,51 x 10⁻⁴ mol/L, ainda dentro da classe de compostos solúveis. O modelo SILICOS-IT apresentou um log S de -0,49, com solubilidade de 1,87 x 10² mg/mL ou 3,21 x 10⁻¹ mol/L, também classificando a NAR como solúvel. Esses dados indicam uma solubilidade moderada do composto, essencial para seu potencial uso em formulações farmacológicas.

Tabela 02 - Solubilidade em água (LogS) do composto Naringina

Composto	ESOL				Ali				SILICOS-IT			
	LogS (ESOL)	Solubilidade		Classe	LogS (ESOL)	Solubilidade		Classe	LogS (ESO L)	Solubilidade		Classe
		mg/m L	mol/L			mg/m L	mol/L			mg/m L	mol/L	
Naringina	-2.98	6.04e- 01	1.04e- 03	Solúvel	-3.82	8.77e- 02	1.51e- 04	Solúvel	-0.49	1.87e +02	3.21e- 01	Solúvel

Fonte: SANTANA, 2024. Conforme dados coletados e interpretados do SwissADME.

5.1.2 Análise farmacocinética

Os dados farmacocinéticos do composto NAR são apresentados conforme análise realizada no SwissADME (tabela 03). A absorção GI da NAR foi classificada como baixa, indicando limitações na sua biodisponibilidade oral. A permeação através da BHE foi considerada ausente, sugerindo que o composto possui baixa capacidade de atravessar essa barreira e atingir o sistema nervoso central. O composto foi identificado como substrato da P-gp, o que pode influenciar sua excreção e distribuição no organismo. No entanto, a NAR não apresentou características de inibição das principais enzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4, o que sugere baixo potencial para interações medicamentosas metabólicas. Além disso, o log Kp foi calculado como -10,15 cm/s, indicando uma permeabilidade muito baixa através da pele. Esses resultados destacam as limitações e potenciais implicações do uso da NAR em formulações farmacológicas e sistemas de liberação.

A análise de druglikeness do composto NAR, baseada em diferentes regras de triagem para avaliar sua viabilidade como fármaco — segundo os critérios de Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge — é demonstrada na tabela 04. De acordo com a regra de Lipinski, a NAR apresentou três violações, relacionadas ao peso molecular superior a 500, número de átomos de nitrogênio e oxigênio maior que 10 e número de grupos doadores de hidrogênio maior que 5. Pela regra de Ghose, foram identificadas quatro violações, incluindo peso molecular superior a 480, coeficiente de partição log Po/w menor que -0,4, número de átomos superior a 130 e número de rotações moleculares maior que 70. Já na avaliação pela regra de Veber, houve uma única violação referente à área de superfície polar total (TPSA) superior a 140. Na regra de Egan, também foi detectada uma violação, relacionada a um TPSA de 131,6. Pela regra de Muegge, a NAR apresentou três violações, incluindo TPSA superior a 150, número de átomos aceptores de hidrogênio maior que 10 e número de doadores de hidrogênio maior que 5. Por fim, a pontuação de biodisponibilidade calculada para a NAR foi de 0,17, indicando limitações potenciais na biodisponibilidade do composto. Esses resultados sugerem que a NAR pode requerer estratégias de otimização para melhorar seu perfil farmacológico.

As propriedades relacionadas à química medicinal do composto NAR, conforme análise realizada no SwissADME está sintetizada na tabela 05. No teste PAINS (Pan-Assay Interference Compounds), o composto não apresentou alertas, indicando baixa probabilidade de interferência inespecífica em ensaios biológicos. No critério de Brenk, também não foram identificados alertas, o

que reforça a viabilidade do composto em estudos de desenvolvimento medicamentoso. No entanto, na avaliação de leadlikeness, foi identificada uma violação devido ao peso molecular (MW) superior a 350, sugerindo que a NAR possui características que podem dificultar sua otimização como um composto líder. A acessibilidade sintética do composto foi calculada em 6,16, indicando uma complexidade moderada para sua síntese química. Esses resultados sugerem que, apesar de apresentar boa performance em testes de seletividade, o peso molecular elevado pode representar uma limitação em sua otimização para desenvolvimento farmacêutico.

5.1.3 Análise de toxicidade

Os dados de toxicidade parcial do composto NAR, avaliados através do software PreADMET são apresentados na tabela 06. A toxicidade aguda para algas foi estimada em 0,0076, indicando baixo impacto nesse modelo. O teste de Ames revelou que o composto não é mutagênico, o que reforça seu perfil de segurança genotóxica. As análises de carcinogenicidade realizadas para camundongos e ratos apresentaram resultados negativos, sugerindo que a NAR não possui potencial carcinogênico nesses modelos. A toxicidade aguda para Daphnia foi de 1,2271, enquanto para peixes (medaka e minnow) os valores foram de 2,8080 e 2,1472, respectivamente, indicando níveis moderados de toxicidade aquática. No entanto, foi identificado alto risco de inibição do canal iônico hERG, o que pode representar um risco potencial de cardiotoxicidade. Adicionalmente, os testes de Ames TA100, realizados com e sem ativação metabólica (+S9 e -S9), também indicaram resultados negativos, corroborando a ausência de mutagenicidade. Esses resultados sugerem um perfil de toxicidade aceitável para a NAR, embora o alto risco relacionado à inibição do hERG deva ser considerado em estudos futuros.

Tabela 03. Farmacocinética do composto Naringina

Composto	Absorção GI	Permeação da BHE	Substrato P-gp	Inibidor do CYP1A 2	Inibidor do CYP2C 19	Inibidor do CYP2C 9	Inibidor do CYP2D 6	Inibidor do CYP3A 4	Log Kp (cm/s)
Naringina	Baixa	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	-10.15 cm/s

Fonte: SANTANA, 2024. Conforme dados coletados e interpretados do SwissADME.

Tabela 04. Druglikeness do composto Naringina

Composto	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Pontuação de biodisponibilidade
Naringina	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No; 4 violations: MW>480, WLOGP<-0.4, MR>130, #atoms>70	No; 1 violation: TPSA>140	No; 1 violation: TPSA>131.6	No; 3 violations: TPSA>150, H-acc>10, H-don>5	0.17

Fonte: SANTANA, 2024. Conforme dados coletados e interpretados do SwissADME.

Tabela 05. Propriedades da química medicinal do composto Naringina

Composto	PAINS	Brenk	Leadlikeness	Acessibilidade sintética
Naringina	0 alerta	0 alerta	No; 1 violation: MW>350	6.16

Fonte: SANTANA, 2024. Conforme dados coletados e interpretados do SwissADME.

Tabela 6. Toxicidade do composto Naringina

Composto	Toxicidade aguda de algas	Teste de Ames	Carcinogenicidade (Camundongo)	Carcinogenicidade de (Rato)	Toxicidade aguda para Daphnia	Inibição do hERG	Toxicidade aguda para peixe (medaka)	Toxicidade aguda para peixe (minnow)	Ames TA100 (+S9)	Ames TA100 (-S9)
Naringina	0.00764485	Não mutagênico	Negativo	Negativo	1.22716	Alto risco	2.80801	2.14728	Negativo	Negativo

Fonte: SANTANA, 2024. Conforme dados coletados e interpretados do PreADMET.

5.2. Análise *in vivo*

5.2.1 Avaliação das citocinas

A análise dos níveis proteicos das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 β é apresentada na figura 6. Em relação ao TNF- α (Figura 6A), observou-se um aumento significativo no grupo LM ($65,26 \pm 1,95$ pg/mg de ptn) em comparação ao grupo controle ($59,56 \pm 0,69$ pg/mg de ptn). Por outro lado, o grupo UTP + NAR ($57,72 \pm 1,00$ pg/mg de ptn) demonstrou uma redução significativa desse marcador quando comparado ao grupo LM. Já na Figura 6B, que avalia os níveis de IL-1 β , verificou-se que o grupo UTP + NAR ($90,72 \pm 0,76$ pg/mg de ptn) apresentou uma diminuição expressiva em relação ao grupo LM ($106,90 \pm 7,94$ pg/mg de ptn), indicando um possível efeito modulador dessa intervenção sobre a resposta inflamatória.

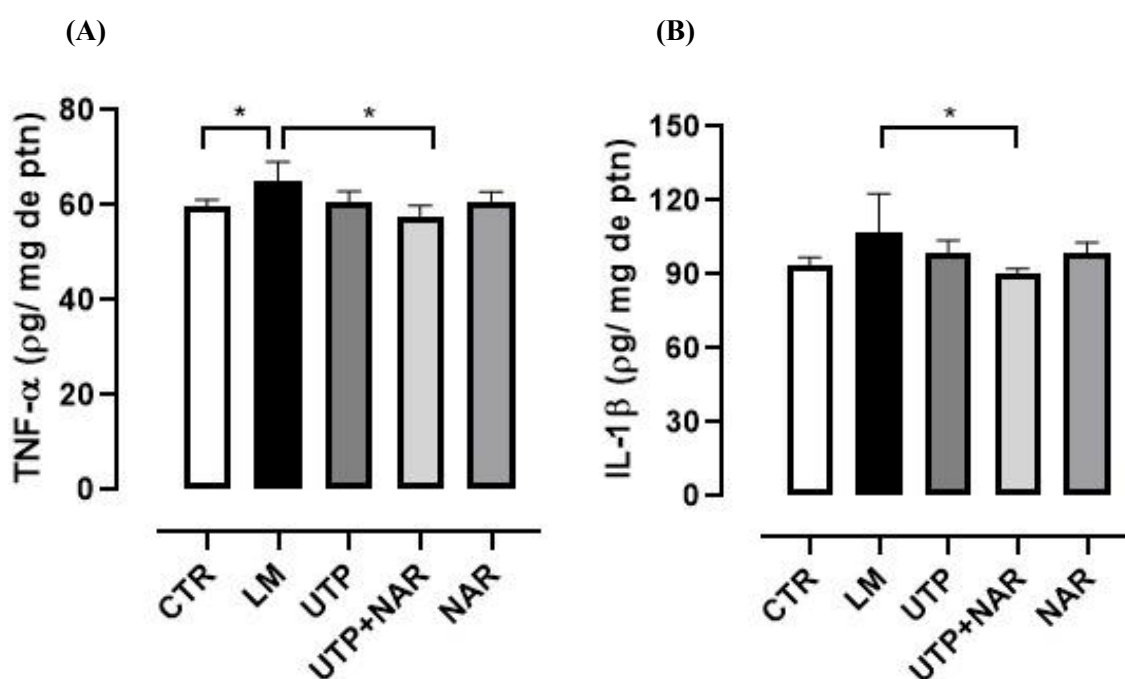


Figura 6 - Efeito do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina associado ao ultrassom terapêutico pulsado sobre os níveis de citocinas após a lesão muscular do gastrocnêmio. Níveis de TNF- α (A) e IL1- β (B) avaliados por ELISA. CTR: grupo controle; LM: grupo lesão muscular; UTP: ultrassom terapêutico; UTP+NAR: ultrassom terapêutico e gel com naringina complexada em β -ciclodextrina; NAR: gel com naringina complexada em β -ciclodextrina. Os dados foram expressos em média $\pm$ epm em 06 animais por grupo. *p<0,05.

5.2.2 Dano oxidativo

A peroxidação lipídica foi avaliada pela mensuração do MDA, utilizando o teste de TBARS. Observa-se aumento do MDA no grupo LM ($7,22 \pm 0,42$ nmolMDA/mg proteína) em relação ao grupo CTR ($2,63 \pm 0,48$ nmolMDA/mg proteína, $p < 0,05$, $n = 8$) e redução significativa da peroxidação lipídica nos grupos tratados com UTP ($4,07 \pm 0,22$ nmolMDA/mg proteína), UTP + NAR ($1,16 \pm 0,16$ nmolMDA/mg proteína) e NAR ($1,72 \pm 0,20$ nmolMDA/mg proteína) em relação ao grupo LM. Os grupos UTP + NAR e NAR reduziram similarmente e significativamente a peroxidação lipídica quando em comparação com o grupo UTP (Figura 7).

A ativação das enzimas superóxido dismutase e catalase também foi empregada como indicativo do dano oxidativo (Figura 8). A ativação da SOD (Figura 8A) mostrou-se aumentada no grupo LM ($0,79 \pm 0,09$ SOD/mg de proteína) em comparação ao grupo CTR ($0,27 \pm 0,08$ SOD/mg de proteína). O tratamento promoveu uma redução estatisticamente significativa da ativação enzimática nos grupos UTP ($0,45 \pm 0,01$ SOD/mg de proteína), UTP + NAR ($0,04 \pm 0,01$ SOD/mg de proteína) e NAR ($0,14 \pm 0,03$ SOD/mg de proteína), quando comparados ao grupo LM. Além disso, os grupos UTP + NAR e NAR apresentaram uma redução significativa e semelhante na ativação da SOD em comparação ao grupo UTP. Em relação a ativação da enzima CAT, os resultados encontram-se de maneira similar a atividade enzimática anteriormente mencionada, com aumento da ativação no grupo LM ($0,622 \pm 0,032$ CAT/mg de proteína) em relação ao grupo CTR ($0,256 \pm 0,025$ CAT/mg de proteína); redução estatisticamente significativa da ativação enzimática nos grupos UTP ($0,318 \pm 0,031$ CAT/mg de proteína), UTP + NAR ($0,006 \pm 0,001$ CAT/mg de proteína) e NAR ($0,077 \pm 0,031$ CAT/mg de proteína) em comparação com o grupo LM; e diferença significativa entre os grupos UTP + NAR e NAR em comparação com o grupo UTP, como mostra a Figura 9.

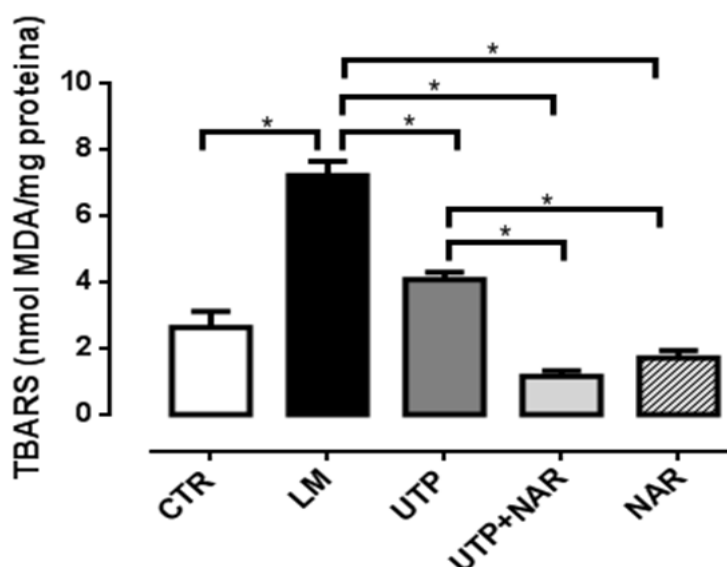


Figura 7 - Efeito do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina associado ao ultrassom terapêutico pulsado nos níveis de MDA 98 horas após a lesão muscular do gastrocnêmio. CTR: grupo controle; LM: grupo lesão muscular; UTP: ultrassom terapêutico; UTP+NAR: ultrassom terapêutico e gel com naringina complexada em β -ciclodextrina; NAR: gel com naringina complexada em β -ciclodextrina. Os dados foram expressos em média $\pm$ epm (n=8). *p<0,05.

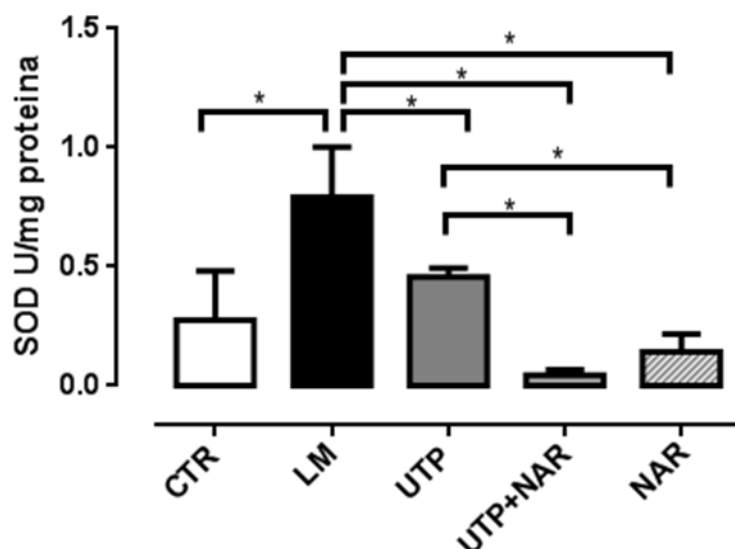


Figura 8 - Efeito do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina associado ao ultrassom terapêutico pulsado sob a ativação da SOD 98 horas após a lesão muscular do gastrocnêmio. Níveis de atividade da SOD (A) e CAT (B). CTR: grupo controle; LM: grupo lesão muscular; UTP: ultrassom terapêutico; UTP+NAR: ultrassom terapêutico e gel com naringina complexada em β -ciclodextrina; NAR: gel com naringina complexada em β -ciclodextrina. Os dados foram expressos em média $\pm$ epm (n=8). *p<0,05.

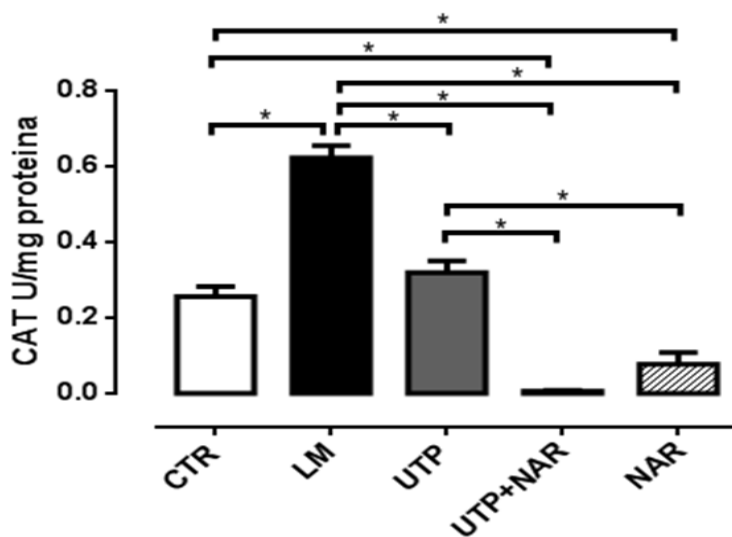


Figura 9 - Efeito do gel com naringina complexada em β -ciclodextrina associado ao ultrassom terapêutico pulsado sob a ativação da CAT 98 horas após a lesão muscular do gastrocnêmio. CTR: grupo controle; LM: grupo lesão muscular; UTP: ultrassom terapêutico; UTP+NAR: ultrassom terapêutico e gel com naringina complexada em β -ciclodextrina; NAR: gel com naringina complexada em β -ciclodextrina. Os dados foram expressos em média $\pm$ epm (n=8). *p<0,05.

5.2.3 Análise histológica

As imagens representativas de cortes histológicos transversais do músculo gastrocnêmio, corados com H&E, de animais submetidos a lesão muscular traumática e tratados com diferentes intervenções terapêuticas: UTP, NAR e UTP + NAR, são apresentadas na Figura 10. Na Figura 10A, o grupo controle exibe fibras musculares com morfologia preservada e núcleo periférico, caracterizando um tecido sem sinais evidentes de lesão. Já a Figura 10B, correspondente ao grupo LM, revela um intenso infiltrado de células inflamatórias ao redor da área lesionada (seta vermelha), além de um aumento expressivo dessas células entre as fibras musculares, evidenciando o dano tecidual. Nos grupos tratados com UTP (Figura 10C), UTP + NAR (Figura 10D) e NAR (Figura 10E) observa-se fibras musculares com morfologia preservada, núcleo periférico e áreas de congestão vascular. No grupo UTP, ao contrário dos demais grupos tratados, observa-se um reduzido infiltrado inflamatório na periferia do tecido (seta vermelha). As imagens foram adquiridas por microscopia óptica, utilizando objetiva de 20x. O número de amostras analisadas foi n=6 para cada grupo.

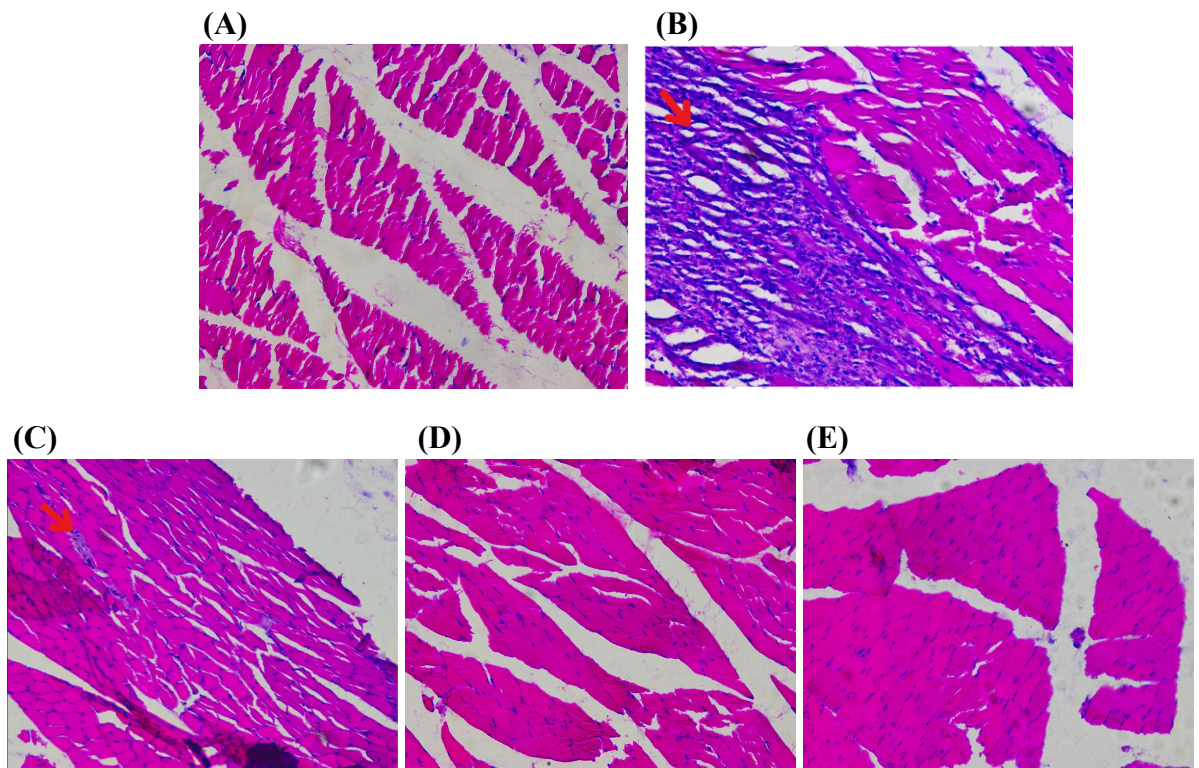


Figura 10 - Imagens representativas de cortes histológicos transversais do músculo gastrocnêmio corados com H&E. (A) CTR (B) LM (C) UTP (D) UTP+NAR (E) NAR. CTR: grupo controle; LM: grupo lesão muscular; UTP: ultrassom terapêutico; UTP+NAR: ultrassom terapêutico e gel com naringina complexada em β -ciclodextrina; NAR: gel com naringina complexada em β -ciclodextrina.

6. DISCUSSÃO

Os achados experimentais deste estudo evidenciam a eficácia do tratamento com gel com NAR/ β -CD associada a fonoforese na modulação da inflamação e estresse oxidativo. O tratamento promoveu efeito promissor frente à injúria mecânica em músculo esquelético de ratos por: (1) diminuir os níveis de citocinas, (2) reduzir o dano oxidativo e (3) atenuar o dano tecidual. A partir dos resultados sobre o dano oxidativo foi gerado um depósito de patente no Instituto Nacional de Propriedade Industrial - INPI com gel com NAR/ β -CD - número do processo: BR 10 2023 016640 7 (Anexo I).

O alto custo e a elevada taxa de insucesso no desenvolvimento de fármacos têm imposto desafios significativos à descoberta de medicamentos (WANG; JIANLING; SKOLNIK, 2009). Com os avanços em computação e química quântica, tornou-se possível a análise simultânea da eficácia e das propriedades ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) de novas entidades químicas em nível molecular, antes mesmo da sua síntese (BOWEN; GUNER, 2013; WIJESINGHE et al., 2021). A abordagem *in silico* possibilita uma análise mais precisa e auxilia na resolução de desafios farmacodinâmicos e farmacocinéticos de potenciais candidatos a fármacos, acelerando a tomada de decisões na indústria farmacêutica (DESAI et al., 2013; LEITE et al., 2023). Esta análise, oferece uma alternativa eficiente para prever o comportamento de biofármacos antes dos testes laboratoriais, otimizando o planejamento experimental e reduzindo a necessidade de ensaios *in vivo* e *in vitro* (GONZALES et al., 2023; WIDYAWATI et al., 2023). À face do exposto, este estudo destacou o potencial terapêutico da NAR com base em previsões de suas propriedades físico-químicas e parâmetros farmacocinéticos.

A partir da análise com a ferramenta SwissADME, foi possível prever o comportamento da NAR em ambientes hidrofóbicos e hidrofílicos. Os resultados evidenciaram moderada hidrossolubilidade e lipofilicidade ambiente-dependente. De acordo com LACHOWICZ et al. (2020), aproximadamente 40% das novas entidades químicas descobertas apresentam baixa solubilidade em água, o que pode representar um desafio significativo no desenvolvimento de novos fármacos. Contudo, pesquisas farmacocinéticas anteriores indicam que, apesar da baixa solubilidade em água e biodisponibilidade oral reduzida (BHIA et al., 2021; JIANG et al., 2023; DANGRE et al., 2024), $\sim 46 \pm 6$ $\mu\text{g/mL}$ e 5,8%, respectivamente (JI et al., 2016), a NAR exerce efeitos farmacológicos expressivos (AKAMO et al., 2021; FAMUREWA et al., 2024). Essa aparente inconsistência pode ser justificada pelo papel de seus metabólitos ativos e pela sua ampla distribuição no organismo (ZENG et al., 2020). Após a ingestão oral, embora uma fração considerável atinja o cólon, a NAR sofre rápida metabolização em conjugados, sulfatos e glicuronídeos, uma vez que sua estrutura original apresenta baixa absorção no trato gastrointestinal. (NAJMANOVÁ et al., 2020; ALAM et al., 2022). Sua concentração plasmática exibe um aumento e declínio rápidos em até 2 horas, desaparecendo em

24 horas. Em contraste, a naringenina e seu glicuronídeo alcançam o tempo máximo de concentração em aproximadamente 9 e 7,5 horas, respectivamente (FANG et al., 2006).

No estudo de ZENG et al. (2019), as propriedades ADMET da NAR e seus metabólitos foram avaliadas após administração oral em ratos. A análise revelou uma distribuição rápida e ampla da substância nos tecidos, com maior acúmulo nos pulmões, traqueia, fígado, rins e músculos, com exceção do cérebro, onde houve dificuldades para atravessar a BHE. Os resultados do nosso estudo indicam, que apesar da sua solubilidade e biodisponibilidade limitada, a naringina apresenta um bom potencial para distribuição e ação em sistemas biológicos, com exceção da BHE, o que está alinhado com os achados das pesquisas apresentadas.

A otimização da absorção e biodisponibilidade de compostos com baixa solubilidade em meios aquosos e orgânicos, tem sido um foco crescente de pesquisa e desenvolvimento (SUVARNA et al., 2021; ALDEEB et al., 2024). Nesse cenário, as ciclodextrinas se destacam como excipientes multifuncionais, seguros e inertes, capazes de formar complexos de inclusão com diversas moléculas (JANSOOK et al., 2018; WANG et al., 2022). Estudos anteriores mostram o efeito da complexação de inclusão de β -CD na solubilidade e hidrólise enzimática da NAR (MO et al., 2022; ZHENG et al., 2024).

CUI et al. (2012), demonstraram que o complexo de inclusão na proporção molar 1:1, apresentou solubilidade em água 15 vezes maior que a naringina livre a 37 °C. Quanto à eficiência da hidrólise enzimática, a taxa de conversão atingiu 98,7% para o complexo e 56,2% para a naringina livre. Adicionalmente, um hidrogel de quitosana com o complexo naringina/ β -ciclodextrina (NAR/ β -CD) foi desenvolvido para cicatrização de feridas, no estudo de BIAN et al. (2024). Simulações in silico mostraram interação estável e exotérmica entre NAR/ β -CD, confirmada pela caracterização do complexo. Os testes em modelo animal mostraram fechamento acelerado da ferida, destacando o potencial do material como curativo bioativo. Conforme SANTOS et al. (2023), os oligossacarídeos destacam-se por aprimorar a solubilidade, dissolução e biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, além de aumentar sua estabilidade química. Também permitem ajustar o local e o perfil de liberação do medicamento, contribuindo para a redução de efeitos colaterais (PARDESHI et al., 2023). Diante do exposto, a complexação da NAR em β -CD na etapa experimental do estudo surge como uma abordagem promissora para potencialização das propriedades ADMET.

A análise in silico revelou que a NAR é um substrato da P-gp, o que pode impactar sua distribuição e excreção do organismo. Vários estudos destacam a interação entre a NAR e a P-gp (GURUNATH; PATIL et al., 2024; KOLA SRINIVAS et al., 2025). De acordo com CHEN et al. (2022), a naringina funciona como substrato da P-gp, de forma similar ao verapamil, bloqueando canais de cálcio. Ao interagir com a P-gp, a NAR atua como um excipiente farmacêutico, podendo reverter a resistência celular a múltiplos fármacos (PARDHI et al., 2024). Flavonoides como a

curcumina e a quercetina demonstram um comportamento farmacocinético semelhante (KHEOANE et al, 2021). Considerando que o excipiente não é extrusado pela P-gp, a atividade farmacológica principal da NAR pode ser restringida após administração oral (HUBER; MARUIAMA; ALMEIDA, 2010). No entanto, como a NAR foi administrada topicamente na fase experimental do estudo, sua forte afinidade às proteínas plasmáticas tem menor relevância, uma vez que o alvo principal é o tecido local.

A análise pelo SwissADME indicou ainda lipossolubilidade limitada e baixa permeabilidade cutânea da NAR, evidenciada pelo log Kp de -10,15 cm/s. Apesar dessa limitação, a penetração dérmica pode ser aprimorada por métodos como a fonoforese (MARTÍNEZ-SEGOVIANO; GANEM-RONDERO, 2021; LIU et al., 2024). Estudos indicam que o ultrassom potencializa a absorção percutânea de compostos naturais ao alterar a organização dos lipídios estruturais no estrato córneo (DA CRUZ, et al., 2021). A administração transdérmica de fármacos destaca-se por proporcionar maior eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais em comparação com outras vias de administração (MARTINAZZI et al., 2023). Com base nesses aspectos, escolhemos combinar o gel com NAR/ β -CD à fonoforese na análise in vivo, visando otimizar a permeabilidade cutânea e ampliar a eficácia do flavonoide.

Em relação à segurança em estudos experimentais, a NAR foi recentemente aprovada pela China Food and Drug Administration para ensaios clínicos como um fármaco inovador de primeira classe, devido ao seu perfil de baixa toxicidade (BAI et al., 2020). A revisão conduzida por SHARMA, BHARDWAJ e ARYA (2021) indicou que a administração oral de NAR não demonstrou efeitos tóxicos significativos em humanos ou em ratos Sprague-Dawley. O estudo não identificou sinais de mortalidade ou reações adversas em nenhum dos organismos, sugerindo um perfil de segurança favorável para o composto. O estudo de SURAMPALLI; NANJWADE; PATIL (2016) ao avaliar a segurança da aglicona da NAR em uso crônico no trato gastrointestinal, indicou que o composto é seguro nas concentrações testadas (1 mM, 10 mM e 100 mM). WANG et al. (2021) não identificaram efeitos adversos na fertilidade nem no desenvolvimento embrionário inicial de ratos. As análises de propriedades ADMET do nosso estudo, demonstraram que a NAR possui características moleculares favoráveis e baixa toxicidade, evidenciando seu potencial para aplicações na indústria farmacêutica.

Em seu estudo, GREISING; CORONA; CALL (2020) destacam a importância do sistema musculoesquelético ao longo da vida, fornecendo suporte estrutural, proteção e possibilitando desde atividades diárias até performances esportivas de alto nível. No entanto, lesões nesse sistema são frequentes e podem variar em gravidade, afetando a funcionalidade e qualidade de vida de forma temporária ou permanente (BAYER et al., 2019). Embora estudos clínicos sejam limitados, pesquisas em modelos animais permitiu a descrição do processo natural de cura, o qual envolve um equilíbrio entre reparo, regeneração e formação de tecido cicatricial (GAWISH et al., 2022).

Após a injúria muscular, ocorre um recrutamento rápido de neutrófilos, seguido pela infiltração de macrófagos. Cerca de 24 horas após a lesão, os macrófagos M1 pró-inflamatórios predominam, liberando citocinas como TNF- α , IL-1 e IL-6, atingindo seu pico em torno do terceiro dia (PANCI; CHAZAUD, 2021; LIU et al., 2022; WANG et al., 2022).

Nosso estudo revelou um aumento no nível da citocina pró-inflamatória TNF- α após a lesão muscular, em comparação ao grupo controle. Esses resultados corroboram os de MIYAZAKI et al. (2023) e CHEN et al. (2024), que demonstram o acúmulo de citocinas inflamatórias após a injúria muscular induzida. O TNF- α , em especial, atua na ativação e infiltração de neutrófilos, além de estimular moléculas de adesão e fatores quimiotáticos (YILDIRIM; ALBAYRAK, 2023), enquanto a família IL-1 comumente atua como amplificadora da resposta inflamatória derivada de infecções (MARTIN et al., 2022). Por outro lado, no grupo tratado com UTP+NAR, observou-se uma redução nos níveis de TNF- α e IL-1 β , sugerindo que essa abordagem terapêutica foi a única capaz de promover uma resposta anti-inflamatória efetiva. Com base em estudos prévios, é plausível que esse resultado seja atribuído a uma maior absorção dérmica do fármaco através da fonoforese, e consequentemente potencialização do seu efeito anti-inflamatório, em comparação a aplicação direta do mesmo em lesões agudas de tecidos moles (BUKHARI et al., 2022; UL AIN et al., 2024).

Os flavonoides demonstram propriedades anti-inflamatórias, modulando vias celulares como NF- κ B, p38-proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), ERK e serina treonina cinase (Akt), além de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-17 e IFN- γ (RAMESH et al., 2021; AL-KHAYRI et al., 2022; LAURINDO et al., 2023). A eficácia na modulação das citocinas depende do tipo de flavonoide, da linhagem celular utilizada, bem como da dose e do tempo de exposição ao composto (STEVENS BARRÓN et al., 2023). Em seu estudo de revisão, SHILPA et al., (2023), observaram que a NAR reduz a produção de mediadores inflamatórios, como IL-8, IL-6, óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e TNF- α , em modelos animais de inflamação. Estudos prévios revelaram que a naringina exerce um efeito inibitório mais destacado sobre a secreção de IL-6 e TNF- α (LIU et al., 2022; WANG et al., 2024). Simultaneamente, a NAR é eficaz como agente anti-inflamatório e antioxidante (ARAÚJO, 2019; ARAÚJO, 2022), ao promover a polarização de macrófagos para o fenótipo M2 e elevar os níveis de citocinas anti-inflamatórias (BAYRAM et al., 2023; XU et al., 2023). Em nível molecular, ativa a sinalização do NRF-2, bloqueia os mecanismos de apoptose e inibe a via da autofagia (AMINI et al., 2022; ZHANG et al., 2024).

Em condições fisiológicas normais, há um equilíbrio dinâmico entre a geração de EROs e sua eliminação por mecanismos de proteção. Contudo, em um estado de hiperinflamação, o desequilíbrio entre agentes pró e antioxidantes pode culminar em estresse oxidativo (SIES; JONES, 2020; GRZESZAK et al., 2023).

O MDA é um dos produtos formados durante a oxidação de ácidos graxos poli-insaturados induzida por radicais livres, e assim, constitui um dos principais marcadores do estresse oxidativo

(JELIC et al., 2021; JAVED et al., 2023). Em diversas doenças, observam-se níveis elevados de MDA. Dessa forma, um aumento no estresse oxidativo é frequentemente interpretado como um indicativo de condição patológica. A redução da concentração desse biomarcador, seja por meio de alterações no estilo de vida, utilização de antioxidantes ou uso de medicamentos, é amplamente reconhecida como benéfica para a saúde (TSIKAS et al., 2017; PENA et al., 2022).

Neste estudo, o modelo de lesão muscular acarretou no aumento dos níveis de MDA. Este resultado corrobora com outros achados da literatura que descrevem aumento nos níveis da lipoperoxidação frente à injúria muscular (SILVEIRA et al., 2016; DA CRUZ et al., 2021). Os grupos UTP e NAR apresentaram redução dos níveis de MDA, o que indica que o uso isolado dessas terapêuticas é capaz de diminuir a peroxidação lipídica. Entretanto, quando utilizados de maneira associada (UTP+NAR), um resultado superior e significativo na redução do dano oxidativo foi alcançado. Esse efeito potencializado provavelmente se deve à ação complementar dos mecanismos de ação de cada terapia, cuja combinação gerou um efeito sinérgico na mitigação do estresse oxidativo. Resultados semelhantes foram observados com outros compostos naturais, como a diosmina e a quercetina (SOUSA FILHO et al., 2018; SOUSA FILHO et al., 2021). Em seu estudo com a quercetina, SOUSA FILHO et al. (2021) sugeriu que a aplicação do flavonoide por meio da fonoforese contribuiu diretamente na redução da lipoperoxidação ao eliminar radicais hidroxila. Os radicais hidroxila retiram átomos de hidrogênio, promovendo a oxidação de ácidos graxos e a degradação da desoxirribose, o que resulta em danos nas membranas celulares lipídicas (PRAVIN et al., 2024).

As células miogênicas são equipadas com enzimas antioxidantes para atenuar os danos causados pelas EROs (POWERS et al., 2022). Em razão do exposto, neste trabalho analisamos a ativação do sistema antioxidante através das enzimas SOD e CAT. No grupo LM, observou-se um aumento na ativação das duas enzimas em relação ao grupo controle, evidenciando a atuação do sistema antioxidante na tentativa de restaurar a homeostase celular. A resposta inflamatória intensa eleva os níveis de SOD para neutralizar o ânion superóxido, convertendo-o em peróxido de hidrogênio, que, por sua vez, demanda ação da CAT e do sistema GSH para evitar a formação de peroxinitrito (ONOO) (MUNTEANU; APETREI, 2021). Esse cenário foi revertido em todos os grupos tratados (UTP, UTP+NAR, NAR), uma vez que a redução da resposta inflamatória e do dano oxidativo resultou em menor demanda do sistema antioxidante. A associação dos tratamentos (UTP+NAR) promoveu uma modulação do sistema antioxidante consideravelmente mais eficaz em relação à aplicação individual de cada terapia. Corroborando com nossos achados, estudos de diversos autores evidenciaram uma diminuição significativa da atividade das enzimas SOD e CAT após a administração de compostos flavonoides associada a fonoforese, em comparação à terapia isolada (SANTOS et al., 2020; DA CRUZ et al., 2021).

Os efeitos antioxidantes da NAR já foram previamente analisados de forma isolada. A capacidade de um flavonoide inibir eventos mediados por RL depende de sua estrutura química. Como esses compostos são baseados no núcleo flavan, o número, as posições e os tipos de substituições influenciam a eliminação de radicais livres e a atividade quelante (DIAS et al., 2021; SLIKA et al., 2022). A flavonana NAR contribui para a restauração do equilíbrio antioxidante, atenuando a geração de EROs e promovendo a regulação das enzimas SOD e CAT (DAS et al., 2025). Corroborando essa narrativa, GÜRSUL et al. (2016) observaram uma diminuição significativa da inflamação, além da redução dos níveis de MDA e da atividade das enzimas antioxidantes em animais tratados com NAR, em comparação ao grupo lesionado sem intervenção terapêutica. As propriedades antioxidantes da NAR parecem ser atribuídas à sua capacidade de diminuir o recrutamento de células inflamatórias (ZHANG et al., 2022; HASSAN et al., 2022), neutralizar diferentes tipos de radicais livres, incluindo OH⁻, ONOO⁻, O₂⁻ e NO (AKAMO et al., 2021; PRAVIN et al., 2024); e inibir as enzimas NF-κB e sEH (Epóxido Hidrolase Solúvel) (DESMIATY et al., 2024). A atividade da NAR é aprimorada por meio do desenvolvimento de uma nanoformulação baseada em beta-CD (HUSSAIN et al., 2022).

Quanto ao UTP, embora sua aplicação no nosso estudo tenha como objetivo principal potencializar a difusão local da NAR aplicada topicamente, diversos estudos também evidenciam suas propriedades anti-inflamatórias (ZHANG et al., 2020; HSU et al., 2023). O UTP parece ser eficaz na aceleração das fases iniciais do reparo, ao estimular a migração de macrófagos para o local da lesão, favorecendo a remoção de resíduos celulares e a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (QIN et al., 2023). Paralelamente, reduz a ação de mediadores pró-inflamatórios, como TNF-α e IL-6, contribuindo para a resolução da inflamação e a progressão do processo reparador (TANG et al., 2022). Estudos prévios indicam ainda que seu mecanismo envolve a ativação de vias de sinalização como integrina/cinase de adesão focal (FAK)/fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), Akt, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)/óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), ou inibição dos receptores Toll-like (TLRs), NF-κB, MAPK (LIANG et al., 2024).

Para avaliar a eficácia dos tratamentos na recuperação das alterações estruturais decorrentes do trauma muscular, realizamos uma análise histopatológica no quinto dia após a lesão. Posteriormente a injúria muscular, há edema intersticial, exsudação fibrinosa e infiltração inicial de macrófagos. A inflamação atinge seu pico no terceiro dia, com intensa infiltração celular. No quinto dia, persistem edema, acúmulo de hemossiderina e fagocitose ativa, enquanto os macrófagos permanecem em alta concentração (LIU et al., 2022). No presente estudo, o grupo LM apresentou degradação das fibras musculares transversais e intenso infiltrado de células inflamatórias, alterações típicas decorrentes de uma lesão (LIU et al., 2024). Por outro lado, os grupos que receberam tratamentos isolados ou combinados (UTP, UTP + NAR e NAR) demonstraram uma organização estrutural mais evidente, caracterizada pela presença de núcleos periféricos e fibras musculares

íntegras. No entanto, no grupo UTP, observou-se a presença de um pequeno aglomerado de células inflamatórias na periferia do tecido. Esses resultados estão em consonância com estudos anteriores que, por meio de análise histológica, observaram uma redução na quantidade de células inflamatórias e edema em modelos de lesões músculo-esqueléticas tratados com anti-inflamatórios associados à fonoforese (HAUPENTAL et al., 2020).

Os mecanismos de regeneração são complexos e dependem de alterações nas proteínas funcionais relacionadas à remoção de detritos de fibras necróticas, transformação de macrófagos M1 para M2, além da ativação de células-tronco e proliferação, diferenciação e fusão de mioblastos (WANG; LU; LIU, 2023). As vias de atuação que podem fundamentar o efeito da NAR na recuperação estrutural do tecido já foram relatadas previamente. A NAR neutraliza radicais livres e reduz citocinas pró-inflamatórias associadas à proteólise, apoptose e degeneração muscular (SHILPA et al., 2023). Além disso, estimula a secreção de citocinas anti-inflamatórias (BAYRAM et al., 2023) e regula proteínas antioxidantes (DAS et al., 2025), reduzindo a degradação proteica e estimulando tanto a síntese de proteínas quanto a biogênese mitocondrial (TERMKWANCHAROEN et al., 2022).

É válido destacar que os efeitos dos UTP não se limitam apenas à potencialização da absorção dérmica. CHONGSATIENTAM; YIMLAMAI (2016), ao investigarem o mecanismo de ação do UTP no reparo do músculo gastrocnêmio em ratos, concluíram que este acelera a regeneração muscular ao regular positivamente a angiogênese. Em seu estudo, MOHAMAD YUSOFF et al. (2021) investigaram os efeitos do UTP na miogênese e observaram que sua aplicação estimula esse processo por meio do aumento transitório da interleucina-6 e da heme oxigenase 1, além da ativação da via ERK1/2. A literatura também relata efeitos como ampliação da proliferação e diferenciação de células satélites, intensificação da síntese proteica, aumento da mobilidade dos fibroblastos (DE-MACEDO et al., 2020; CAO et al., 2021; DUAN et al., 2024) e regularização da polarização M1/M2 (HSU et al., 2023).

Combinados, nossos resultados mostram que a associação dos tratamentos reduziu as citocinas pró-inflamatórias e o estresse oxidativo, ao mesmo tempo que favoreceu a regeneração estrutural do tecido lesionado. Diante dos desafios ainda existentes na recuperação funcional muscular completa, após lesões por impacto, o controle dos processos inflamatórios e oxidativos contribuem para uma melhoria do prognóstico. Isso não apenas reduz o tempo e os custos do tratamento, como também promove redução da dor, retorno mais rápido às atividades de vida diária e laboral, e por consequência, impacta positivamente na qualidade de vida do paciente.

7. CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que o gel com NAR complexada em β -CD, combinado à fonoforese, demonstra efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes significativos após lesão muscular em ratos. O tratamento provocou a redução de citocinas pró-inflamatórias, reversão do estresse oxidativo e aprimoramento da morfologia muscular. Com base nesses achados, conclui-se que a NAR é um flavonoide promissor na regeneração muscular após lesão traumática; e a formação de um complexo de inclusão NAR/ β -CD e associação fármaco-fonoforese são estratégias eficazes para potencializar a ação terapêutica do composto.

REFERÊNCIAS

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods Enzymol.** 105, 121–126, 1984.

AIHAITI, Y. et al. “Therapeutic Effects of Naringin in Rheumatoid Arthritis: Network Pharmacology and Experimental Validation.” **Frontiers in pharmacology**, v. 12:672054, 2021. doi:10.3389/fphar.2021.672054

AIN, Q. U. et al. “Evaluation of polyherbal gel for musculoskeletal injuries in industrial workers.” **Work (Reading, Mass.)**, v. 78,2: 447-460, 2024. doi:10.3233/WOR-230178

AKAMO, A. J. et al. Naringin prevents cyclophosphamide-induced erythrocytotoxicity in rats by abrogating oxidative stress. **Toxicology Reports**, 8, 1803–1813, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.10.011>

ALAM, M. et al. Meticulous parade on naringin respecting its pharmacological activities and novel formulations. **Avicenna J Phytomed**, 12(5): 457-474, 2022.

ALDEEB, M. M. E. et al. “Nanosuspension-Based Drug Delivery Systems for Topical Applications.” **International journal of nanomedicine**, v. 19 825-844, 2024. doi:10.2147/IJN.S447429

ALHAKAMI, A. M. et al. Effectiveness of therapeutic ultrasound on reducing pain intensity and functional disability in patients with plantar fasciitis: a systematic review of randomised controlled trials. **PeerJ** 12:e17147, 2024. <https://doi.org/10.7717/peerj.17147>

ALHALMI, A. et al. “Therapeutic role of naringin in cancer: molecular pathways, synergy with other agents, and nanocarrier innovations.” **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, 2024. doi:10.1007/s00210-024-03672-w

AL-KHAYRI, J. M. et al. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. **Molecules**, 27(9):2901, 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27092901>

ALSULAMI, F. J.; SHAHEED, S. U. “Role of Natural Antioxidants in Cancer.” **Cancer treatment and research**, v. 191: 95-117: 2024. doi:10.1007/978-3-031-55622-7_4

ALVES, A. M. P. et al. ASPECTOS GERAIS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA QUERCETINA SOBRE AS COMPLICAÇÕES DO DIABETES CAUSADAS PELO ESTRESSE OXIDATIVO. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, [S. l.], v. 14, n. 2, 2011.

ALVES, J. O. Efeito da apocinina no balanço redox no músculo esquelético de ratos após exercício extenuante agudo. 2020. 73 f. **Tese (Doutorado em 2020)** - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2020.

AMARAL, A. C. F. et al. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica**; n. 31, p. 1–156, 2012.

AMINI, N. et al. “Nephroprotective activity of naringin against chemical-induced toxicity and renal ischemia/reperfusion injury: A review.” **Avicenna journal of phytomedicine**, v. 12,4: 357-370, 2022. doi:10.22038/AJP.2022.19620

ARAUJO, A. M. Naringina exerce efeito cardioprotetor na injúria de isquemia-reperfusão em coração de rato através da redução do estresse oxidativo. 73 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas)** - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, 2019.

ARAUJO, A. M. Naringina atenua a injúria de isquemia – reperfusão cardíaca por mecanismos que envolvem a via anti-apoptótica e ação do KATP. 75 f. **Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas)** – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2022.

AZAGURY, A. et al. Ultrasound mediated transdermal drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, 72, 127–143, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.01.007>

BAI, R. et al. Comparison of the skin and skeletal muscle contusion in rats induced by blunt force with different heights. **J. Forensic Sci.**, 33 (1), 1–5, 2017. doi:10.3969/j.issn.1004-5619.2017.01.001

BAGHDADI, M. B.; TAJBAKHSH, S. Regulation and phylogeny of skeletal muscle regeneration. **Dev. Biol.** 433 (2), 200–209, 2018. doi:10.1016/j.ydbio. 2017.07.026

BAJGAI, B. et al. “Naringin: A flavanone with a multifaceted target against sepsis-associated organ injuries.” **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 130: 155707, 2024. doi:10.1016/j.phymed.2024.155707

BAOGE, L. et al. “Treatment of skeletal muscle injury: a review.” **ISRN orthopedics**, v. 2012 689012, 2012. doi:10.5402/2012/689012

BARBOSA, K. B. R. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista De Nutrição**, 23(4), 2010.

BAYER, M. L. et al. Behandling af akutte muskelskader. **Ugeskrift for laeger**, v. 181,8, 2019.

BAYRAM, P. et al. Two flavonoids, baicalein and naringin, are effective as anti-inflammatory and anti-oxidant agents in a rat model of polymicrobial sepsis. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, 45:5, 597-606, 2023. doi: 10.1080/08923973.2023.2197143

BHARGAV, A. Beta-Cyclodextrin As An Excipient In Drug Formulation. **Asian J Pharm Res Dev**, 9, 122-127, 2021.

BHAT, C. et al. “Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs.” **CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 195,36: E1231, 2023. doi:10.1503/cmaj.230578

BHIA, M. et al. “Naringenin Nano-Delivery Systems and Their Therapeutic Applications.” **Pharmaceutics**, v. 13,2 291, 2021.doi:10.3390/pharmaceutics13020291

BIAN, D. et al. “Bioactive Wound Healing 3D Structure Based on Chitosan Hydrogel Loaded with Naringin/Cyclodextrin Inclusion Nanocomplex.” **ACS omega**, v. 9,9 10566-10576, 2024. doi:10.1021/acsomega.3c08785

BOROVIC SUNJIC, S. et al. “Lipid Peroxidation-Related Redox Signaling in Osteosarcoma.” **International journal of molecular sciences**, v. 25,8 4559, 2024. doi:10.3390/ijms25084559.

BOWEN, J. P.; GUNER, O. F. “A perspective on quantum mechanics calculations in ADMET predictions.” **Current topics in medicinal chemistry**, v. 13,11: 1257-72, 2013. doi:10.2174/15680266113139990032

BRITTO, M. A. F. O; NASCIMENTO JR, C. S.; DOS SANTOS, H. F. Structural analysis of cyclodextrins: a comparative study of classical and quantum mechanical methods. **Quím. Nova**, 27 (6), 2004. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000600008>

- BROOKS, S. V. "Current topics for teaching skeletal muscle physiology." **Advances in physiology education**, v. 27,1-4: 171-82, 2003. doi:10.1152/advan.2003.27.4.171
- BROOKS, S. V.; GUZMAN, S. D.; RUIZ, L. P. Chapter 1 - Skeletal muscle structure, physiology, and function. **Handbook of Clinical Neurology**, v 195, 13-16, 2023. ISSN 0072-9752, ISBN 9780323988186, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98818-6.00013-3>.
- CAGNIE, B. et al. Phonophoresis versus topical application of ketoprofen: comparison between tissue and plasma levels. **Phys Ther.**, 83(8):707-12, 2003. PMID: 12882611.
- CAO, H. et al. Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 1, 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-021-00830-x>.
- CASTRO-CEGRÍ, A. et al. "Riboflavin improves postharvest cold tolerance in zucchini fruit inducing non-enzymatic antioxidant response and phenolic metabolism." **Plant physiology and biochemistry : PPB**, v. 217: 109270, 2024. doi:10.1016/j.plaphy.2024.109270
- CEZAR, C. A. et al. Biologic-free mechanically induced muscle regeneration. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 113 (6), 1534–1539, 2016. doi:10.1073/pnas.1517517113
- CHAN, Y-S. et al. USING LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND TO IMPROVE MUSCLE HEALING AFTER LACERATION INJURY: AN IN VITRO AND IN VIVO STUDY. **Ultrasound in Med. & Biol.**, v. 36, No. 5, pp. 743–751, 2010. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.02.010
- CHAZAUD, B. Inflammation and Skeletal Muscle Regeneration: Leave It to the Macrophages! **Trends Immunol**, 41(6):481-492, 2020. doi: 10.1016/j.it.2020.04.006. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32362490.
- CHEN, L-Y. et al. "Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) on hindlimb skeletal muscle ischemia-reperfusion injury in rats." **Physiological reports**, v. 12,11: e16050, 2024. doi:10.14814/phy2.16050
- CHEN, X. et al. Ultrasound-compatible 3D-printed Franz diffusion system for sonophoresis with microbubbles. **INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS**, v. 666, 2024. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.12474
- CHEN, Y. et al. "Lactobacillus Reuteri Vesicles Regulate Mitochondrial Function of Macrophages to Promote Mucosal and Cutaneous Wound Healing." **Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)**, v. 11,24: e2309725, 2024. doi:10.1002/advs.202309725
- CHEN, Z. et al. "Thyroid Hormone Transporters in a Human Placental Cell Model." **Thyroid : official journal of the American Thyroid Association**, v. 32,9: 1129-1137, 2022. doi:10.1089/thy.2021.0503
- CHENG, A. J.; JUDE, B.; LANNER, J. T. Intramuscular mechanisms of overtraining. **Redox Biology**, v. 35, 101480, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2020.101480>.
- CHONGSATIENTAM, A.; YIMLAMAI, T.. "Therapeutic Pulsed Ultrasound Promotes Revascularization and Functional Recovery of Rat Skeletal Muscle after Contusion Injury." **Ultrasound in medicine & biology**, v. 42,12: 2938-2949, 2016. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.08.004

CICCONE, C. D.; LEGGIN, B. G.; CALLAMARO, J. J. Effects of ultrasound and trolamine salicylate phonophoresis on delayed-onset muscle soreness. **Physical therapy**, v. 71, n. 9, p. 666-675, 1991.

CONCEIÇÃO, J. et al. "Cyclodextrins as Drug Carriers in Pharmaceutical Technology: The State of the Art." **Current pharmaceutical design**, v. 24,13: 1405-1433, 2018. doi:10.2174/1381612824666171218125431

COOK, N. C.; SAMMAN, S. Flavonoids—Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v 7, n 2, p. 66–76, 1996.

CRUVINEL, W. D. M. et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev. Bras. Reumatol.**, 50 (4), 2010. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>

CRUZAT, V. F. et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Rev Bras Med Esporte**, 13 (5), 2007. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000500011>

CUI, L. et al. "Effect of β -cyclodextrin complexation on solubility and enzymatic conversion of naringin." **International journal of molecular sciences**, v. 13,11 14251-61, 2012. doi:10.3390/ijms131114251

DA CRUZ, C. B. L. et al. Effect of Phonophoresis and Copaiba Oil on Oxidative Stress Biomarkers after Skeletal Muscle Injury in Rats. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 47, 9, p 2657-2663, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.04.007>.

DAS, A. et al. Unlocking Naringin's Potential: A Systematic Review and Meta-Analysis of Its Nephroprotective Effects in Pre-Clinical Models. **JOURNAL OF BIOCHEMICAL AND MOLECULAR TOXICOLOGY**, v. 39: 2, 2025. DOI10.1002/jbt.70149

DA SILVA, I. G. N. et al. Ação imunomoduladora dos flavonoides: mecanismos e perspectivas terapêuticas. **REVISTA CADERNO PEDAGÓGICO – Studies Publicações e Editora Ltda**, v.21,12: 01-37, 2024. doi: 10.54033/cadpedv21n12-135

DEGER, M. et al. Efeito protetor da naringina em modelo de rato com lesão por reperfusão de isquemia renal. **Rev Nefrol Dial Transpl.**, v. 41 (2):113-118, 2021.

DE-MACEDO, A. C. B. et al. Effects of ultrasound and stretching on skeletal muscle contusion in rats: immunohistochemistry analysis / Efectos de ultrasonido y estiramiento en la contusión muscular esquelética en ratas: análisis inmunohistoquímico. **Int. j. morphol**, 38(5): 1288-1295, 2020.

DEMIRCI-ÇEKİÇ, S. et al. "Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense." **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 209: 114477, 2022. doi:10.1016/j.jpba.2021.114477.

DENADAI, A. M. L. et al. Avaliação da atividade de Bryophyllum pinnatum (Lam.) Oken incorporadas em B-ciclodextrina. **Revista virtual de Química**, v.11, 4, 2019.

DESAI, P. V. et al. "Integration of in silico and in vitro tools for scaffold optimization during drug discovery: predicting P-glycoprotein efflux." **Molecular pharmaceuticals**, v. 10,4: 1249-61, 2013. doi:10.1021/mp300555n

DESMIATY, Y. et al. "Antioxidant and anti-inflammatory activity through inhibition of NF- κ B and sEH of some citrus peel and phytoconstituent characteristics." **Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society**, v. 32,2: 101959, 2024. doi:10.1016/j.jsps.2024.101959.

DIAS, D. S. et al. Copaiba oil suppresses inflammatory cytokines in splenocytes of C57Bl/6 mice induced with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). **Molecules**, v. 19, 8: 12814-26, 2014.

DIAS, M. C. et al. "Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity." **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, 17 5377: 2021. doi:10.3390/molecules26175377

DRAPER, H. H.; HADLEY, M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, [S.l.], p. 421-431, 1990. [http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86135-i](http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879(90)86135-i).

DRUNKLER et al. Polímeros de ciclodextrina: características, formação de complexos de inclusão e aplicações industriais. **B.ceppa**, Curitiba, v. 17, n. 1, 21-32, 1999.

DUAN, H. et al. "Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) promotes skeletal muscle regeneration by regulating PGC-1 α /AMPK/GLUT4 pathways in satellite cells/myoblasts." **Cellular signalling**, v. 117: 111097, 2024. doi:10.1016/j.cellsig.2024.111097

DUFRESNE, S. S.; FRENETTE, J.; DUMONT, N. A. Inflammation et régénération musculaire - Une arme à double tranchant [Inflammation and muscle regeneration, a double-edged sword]. **Medecine sciences : M/S**, 32(6-7), 591–597, 2016. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163206022>

DYSON, M. Non-thermal cellular effects of ultrasound. **Br J Cancer Suppl.**, 5:165-71, 1982. PMID: 6950755; PMCID: PMC2149297.7

EAD, J. K. et al. Potential Utility of Ultrasound-Enhanced Delivery of Antibiotics, Anti-Inflammatory Agents, and Nutraceuticals: A Mini Review. **Antibiotics (Basel)**, 11(10):1290, 2022. doi: 10.3390/antibiotics11101290. PMID: 36289948; PMCID: PMC9598569.

EDOUARD, P. et al. Traumatic muscle injury. **Nat Rev Dis Primers**, 19;9(1):56, 2023. doi: 10.1038/s41572-023-00469-8. PMID: 37857686.

FADILAH, N. I. M. et al. Antioxidant Biomaterials in Cutaneous Wound Healing and Tissue Regeneration: A Critical Review. **Antioxidants**, 12, 787, 2023. <https://doi.org/10.3390/antiox12040787>

FAMUREWA, A. C. et al. Prophylactic administration of naringin prevents anticancer drug 5-fluorouracil-induced hepatorenal toxicity via suppressing lipid peroxidation and oxidative stress in rats Running Title: NRG abrogates 5-FU toxicity. **Pharmacological Research - Natural Products**, 2024. doi:<https://doi.org/10.1016/j.prenap.2024.100137>

FANG, T. et al. "A rapid LC/MS/MS quantitation assay for naringin and its two metabolites in rats plasma." **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 40, 2: 454-9, 2006. doi:10.1016/j.jpba.2005.07.031

FANG, Y. et al. "Emerging roles of lactate in acute and chronic inflammation." **Cell communication and signaling : CCS**, v. 22, 1 276, 2024. doi:10.1186/s12964-024-01624-8

FERNANDES, T. L.; PEDRINELLI, A.; HERNANDEZ, A. J. LESÃO MUSCULAR – FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA. **Rev Bras Ortop.**, 46(3):247-55, 2011.

FERNANDES DA SILVA, M. et al. Impacto do Estresse Oxidativo na Saúde Cardiovascular. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 2443–2461, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n3p2443-2461.

FLORES, D. V. et al. MR Imaging of Muscle Trauma: Anatomy, Biomechanics, Pathophysiology, and Imaging Appearance. **Radiographics**, 38(1):124-148, 2018. doi: 10.1148/rg.2018170072. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29220207.

FRACETO, L. F. et al. Caracterização do complexo de inclusão ropivacaína: beta-ciclodextrina. **Quím. Nova**, 30 (5), 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000500028>

GALLAGHER, H. et al. “Skeletal muscle atrophy, regeneration, and dysfunction in heart failure: Impact of exercise training.” **Journal of sport and health science**, v. 12,5: 557-567, 2023. doi:10.1016/j.jshs.2023.04.001

GAN, J. et al. The Development of Naringin for Use against Bone and Cartilage Disorders. **Molecules**, 28, 3716, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28093716>

GAWISH, M. F. et al. “Histological and immunohistochemical study of the effect of ozone versus erythropoietin on induced skeletal muscle ischemia-reperfusion injury in adult male rats.” **Ultrastructural pathology**, v. 46,1: 96-109, 2022. doi:10.1080/01913123.2022.2035874

GE H, et al. Exploring the optimal impact force for chronic skeletal muscle injury induced by drop-mass technique in rats. *Front. Physiol.* 14:1241187, 2023. doi: 10.3389/fphys.2023.1241187

GHARAIBEH, B. et al. “Biological approaches to improve skeletal muscle healing after injury and disease.” **Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews**, v. 96,1: 82-94, 2012. doi:10.1002/bdrc.21005

GOMES, A. C. et al. Metabolic engineering of Escherichia coli for enhanced production of naringenin. **Synthetic and Systems Biotechnology**, 9(1), 101063, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2024.101063>

GONZALES, A. L. et al. “In Silico Analysis of Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Bioactive Compounds from Crescentia cujete L.” **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28,8: 3547, 2023. doi:10.3390/molecules28083547

GREISING, S. M.; CORONA, B. T.; CALL, J. A. Musculoskeletal Regeneration, Rehabilitation, and Plasticity Following Traumatic Injury. **International journal of sports medicine**, 41(8), 495–504, 2020. <https://doi.org/10.1055/a-1128-7128>

GRIENDLING, K. K.; FITZGERALD, G. A. Oxidative Stress and Cardiovascular Injury. **Circulation**, v 108, n 16, p. 1912–1916, 2003.

GRZESZCZAK, K. et al. “Oxidative Stress in Pregnancy.” **Biomolecules**, v. 13,12: 1768, 2023. doi:10.3390/biom13121768.

GURNEY, B. et al. Absorption of Hydrocortisone Acetate in Human Connective Tissue Using Phonophoresis. **Sports Health**, v. 3, n. 4, p. 346-51, 2011.

GURSUL, C. et al. Protective effect of Naringin on experimental hindlimb ischemia/reperfusion injury in rats. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 31(sup1), 56–61, 2016. <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1167050>

- HAUPENTHAL, D. P. S. et al. Effects of phonophoresis with diclofenac linked gold nanoparticles in model of traumatic muscle injury. **Materials Science And Engineering**, v 110, p 110681, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2020.110681>.
- HASENCLEVER, L. et al. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciênc. saúde colet.**, 22 (8), 2017. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.29422016>
- HASSAN, H. M. et al. “Neuroprotective effect of naringin against cerebellar changes in Alzheimer's disease through modulation of autophagy, oxidative stress and tau expression: An experimental study.” **Frontiers in neuroanatomy**, v. 16 1012422, 2022. doi:10.3389/fnana.2022.1012422
- HERNÁNDEZ-RUIZ, R.G. et al. Phenolic Compounds and Anthocyanins in Legumes and Their Impact on Inflammation, Oxidative Stress, and Metabolism: Comprehensive Review. **Molecules**, 30, 174, 2025. <https://doi.org/10.3390/molecules30010174>
- HIGUSHI, M. et al. Superoxide Dismutase and Catalase in Skeletal Muscle: Adaptive Response to Exercise. **Journal of Gerontology**, v..40, 3.281-286, 1985.
- HOEGER, N. S. et al. ALM Therapy Promotes Functional and Histologic Regeneration of Traumatized Peripheral Skeletal Muscle. **Biology**, 12(6):870, 2023. <https://doi.org/10.3390/biology12060870>
- HONG, X. et al. “Stem cell aging in the skeletal muscle: The importance of communication.” **Ageing research reviews**, v. 73: 101528, 2022. doi:10.1016/j.arr.2021.101528
- HOWARD, E. E. et al. Divergent Roles of Inflammation in Skeletal Muscle Recovery From Injury. **Front. Physiol.**, 11, 2020 . <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00087>
- HSU, C-H. et al. “Ultrasound reduces inflammation by modulating M1/M2 polarization of microglia through STAT1/STAT6/PPAR γ signaling pathways.” **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 29,12: 4113-4123, 2023. doi:10.1111/cns.14333
- HUBER, P. C.; MARUIAMA, C. H.; ALMEIDA, W. P. GLICOPROTEÍNA-P, RESISTÊNCIA A MÚLTIPLAS DROGAS (MDR) E RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DE MODULADORES. **Quim. Nova**, v. 33, 10, 2148-2154, 2010.
- HUSSAIN, K. et al. Enhanced Antibacterial Potential of Naringin Loaded β Cyclodextrin Nanoparticles. **JOURNAL OF CLUSTER SCIENCE**, v.33:1, 339-348, 2022. DOI10.1007/s10876-020-01972-8
- IGHODARO, O. M.; AKINLOYE, O. A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 54, n. 4, p. 287–293, 2018.
- IM, A. E. et al. “Enhancement of debitterness, water-solubility, and neuroprotective effects of naringin by transglucosylation.” **Applied microbiology and biotechnology**, v. 107,20: 6205-6217, 2023. doi:10.1007/s00253-023-12709-8
- JANSOOK, P. et al. “Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications.” **International journal of pharmaceutics**, v. 535,1-2: 272-284, 2018. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.11.018

- JELIC, M. D. et al. "Oxidative stress and its role in cancer." **Journal of cancer research and therapeutics**, v. 17,1: 22-28, 2021. doi:10.4103/jcrt.JCRT_862_16.
- JI, P. et al. "Naringenin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, controlled delivery, cellular uptake, and pulmonary pharmacokinetics." **Drug design, development and therapy**, v. 10: 911-25, 2016. doi:10.2147/DDDT.S97738
- JIANG, H. et al. "Biological Activities and Solubilization Methodologies of Naringin." **Foods (Basel, Switzerland)**, v. 12,12 2327, 2023. doi:10.3390/foods12122327
- JOMOVA, K. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. **Archives of Toxicology**, 97:2499–2574, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
- JORGE, L. L.; FERES, C. C.; TELES, V. E. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. **J Pain Res.**, 20(4), 11-24, 2010.
- KARAMI, E. et al. Unraveling the bidirectional relationship between muscle inflammation and satellite cells activity: influencing factors and insights. **J Muscle Res Cell Motil**, 2024.
- KARATI, D. et al. Plant Bioactives in the Treatment of Inflammation of Skeletal Muscles: A Molecular Perspective. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/4295802>
- KASSEL, D. B. "Applications of high-throughput ADME in drug discovery." **Current opinion in chemical biology**, v. 8,3: 339-45, 2004. doi:10.1016/j.cbpa.2004.04.015
- KAUR, N. et al. Cinnamaldehyde attenuates TNF- α induced skeletal muscle loss in C2C12 myotubes via regulation of protein synthesis, proteolysis, oxidative stress and inflammation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, 753, 109922, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.109922>
- KHALED, S. S. Naringin and naringenin counteract taxol-induced liver injury in Wistar rats via suppression of oxidative stress, apoptosis and inflammation. **Environmental Science and Pollution Research**, 30:90892–90905, 2023. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-28454-4>
- KHEOANE, P. S. et al. "Determination of effective concentrations of drug absorption enhancers using in vitro and ex vivo models." **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 167: 106028, 2021. doi:10.1016/j.ejps.2021.106028
- KOLA SRINIVAS, N. S. et al. "Raloxifene HCl - Naringin co-amorphous system: Preparation, characterization and pharmacokinetic studies." **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik**, v. 209: 114667, 2025. doi:10.1016/j.ejpb.2025.114667
- KOZAKOWSKA, M. et al. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. **J Muscle Res Cell Motil**, 36:377–393, 2015. DOI 10.1007/s10974-015-9438-9
- LACHOWICZ, M. et al. "Characteristic of Cyclodextrins: Their Role and Use in the Pharmaceutical Technology." **Current drug targets**, v. 21,14: 1495-1510, 2020. doi:10.2174/1389450121666200615150039

LAI, F. et al. "Production of nanosuspensions as a tool to improve drug bioavailability: focus on topical delivery." **Current pharmaceutical design**, v. 21,42: 6089-103, 2015. doi:10.2174/1381612821666151027152350

LAURINDO, L. F. et al. Phytochemicals and Regulation of NF-kB in Inflammatory Bowel Diseases: An Overview of In Vitro and In Vivo Effects. **Metabolites**, 13(1):96, 2023. doi: 10.3390/metabo13010096. PMID: 36677021; PMCID: PMC9862976.

LEAL et al. EFICÁCIA DA FONOFORESE COM XIMENIA AMERICANA L. NA INFLAMAÇÃO DE TENDÃO DE RATOS. **Rev Bras Med Esporte**, v 22, n 5, 2016.

LEÃO, S. S. ; VENANCIO, L. P. R. MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DE SUPERÓXIDO DISMUTASE PELA HIDROXICARBAMIDA EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME. **HEMO**, v. 46, S4: s69-s70.

LEIGHTON, T. G. What is ultrasound? **Prog Biophys Mol Biol.**, 93(1-3):3-83, 2007. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.026. Epub 2006 Aug 15. PMID: 17045633.

LEITE, F. F. et al. "Anticancer Activity of Chalcones and Its Derivatives: Review and In Silico Studies." **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28,10: 4009, 2023. doi:10.3390/molecules28104009

LEYVA-LÓPEZ, N. et al. Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, 17(6):921, 2016. <https://doi.org/10.3390/ijms17060921>

LI, P. et al. Naringin Promotes Skeletal Muscle Fiber Remodeling by the AdipoR1-APPL1-AMPK Signaling Pathway. **J. Agric. Food Chem.**, 69, 40, 11890–11899, 2021. <https://doi-org.ez20.periodicos.capes.gov.br/10.1021/acs.jafc.1c04481>

LIAN, D. et al. The Role of Oxidative Stress in Skeletal Muscle Myogenesis and Muscle Disease. **Antioxidants**, 11, 755, 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11040755>

LIEBER, R. L.; FRIDÉN, J. "Mechanisms of muscle injury gleaned from animal models." **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 81,11 Suppl: S70-9, 2002. doi:10.1097/00002060-200211001-00008

LIMA, F. O.; BEZERRA, A. S. Flavonoides e radicais livres. **Disciplinarum Scientia | Naturais E Tecnológicas**, 13(1), 111–124, 2016.

LIMOM, D. et al. LOS FLAVONOIDES: MECANISMO DE ACCIÓN, NEUROPROTECCIÓN Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS. **Mensaje Bioquímico**, v XXXIV, 2010.

LIRA JÚNIOR, G. A.; PEREIRA, D. E. Efeito antioxidante e anti-inflamatório da Cúrcuma Longa e seu impacto sobre a lesão muscular induzida pelo exercício físico: Existe uma relação?. **Research, Society and Development**, v. 12, 5, 2023. doi:: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41452>

LIU, J. et al. Research on skeletal muscle impact injury using a new rat model from a bioimpact machine. **Front Bioeng. Biotechnol**, 10:1055668, 2022. doi: 10.3389/fbioe.2022.1055668

LIU, J. et al. "Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy." **Journal of hematology & oncology**, v. 16,1: 116, 2023. doi:10.1186/s13045-023-01512-7

- LIU, H. et al. IL-17 signaling pathway: A potential therapeutic target for reducing skeletal muscle inflammation. **Cytokine**, 181:156691, 2024. doi: 10.1016/j.cyto.2024.156691.
- LIU, S-T. et al. "Protective effect of naringin against radiation-induced heart disease in rats via Sirt1/NF- κ B signaling pathway and endoplasmic reticulum stress." **Chemical biology & drug design**, v. 103,1: e14453, 2024. doi:10.1111/cbdd.14453
- LIU, T. et al. "Comparative study of permeation effects between vibrating microneedle and low-frequency sonophoresis systems." **Drug delivery and translational research**, v. 14,11: 3239-3249, 2024. doi:10.1007/s13346-024-01547-4
- LIU, W. et al. "Short-term pretreatment of naringin isolated from *Citrus wilsonii* Tanaka attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury." **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 395,9: 1047-1059, 2022. doi:10.1007/s00210-022-02255-x
- LOFTSSON, T.; MASSON, M. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. **Int J Pharm**, 225(1-2):15-30, 2001. doi:10.1016/s0378-5173(01)00761-x.
- LOSADA-BARREIRO, S.; BRAVO-DIAZ, C. Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases. **European journal of medicinal chemistry**, 133, 379-402, 2017.
- LOWRY, O. H. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **J. Biol. Chem.** 193 (1), 265–275, 1951.
- LU, J. et al. Naringin and Naringenin: Potential Multi-Target Agents for Alzheimer's Disease. **Current Medical Science**. 44(5):867-882, 2024. <https://doi.org/10.1007/s11596-024-2921-z>.
- LU, Y. H. et al. Betulin Accelerated the Functional Recovery of Injured Muscle in a Mouse Model of Muscle Contusion. **Int J Med Sci**, 21(1):37-44, 2024. doi:10.7150/ijms.87649. <https://www.medsci.org/v21p0037.htm>
- LV, Z. et al. "Naringenin improves muscle endurance via activation of the Sp1-ERR γ transcriptional axis." **Cell reports**, v. 42,11: 113288, 2023. doi:10.1016/j.celrep.2023.113288
- MAACHE, S. et al. "The antioxidant, antidiabetic, and antihyperlipidemic effects of the polyphenolic extract from *Salvia blancoana* subsp. *mesatlantica* on induced diabetes in rats." **Bioresources and bioprocessing**, v. 11,1 62, 2024. doi:10.1186/s40643-024-00769-1
- MADREITER-SOKOLOWSKI, C. T. et al. "Interrelation between ROS and Ca²⁺ in aging and age-related diseases." **Redox biology**, v. 36: 101678, 2020. doi:10.1016/j.redox.2020.101678
- MALEKI, S. J. et al. "Anti-inflammatory effects of flavonoids." **Food chemistry**, v. 299: 125124, 2019. doi:10.1016/j.foodchem.2019.125124
- MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. **European Journal of Biochemistry**, v 47, n 3, p. 469-474, 1974. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1974.tb03714.x>.
- MARTIN, S. J. "Cell death and inflammation: the case for IL-1 family cytokines as the canonical DAMPs of the immune system." **The FEBS journal**, v. 283,14: 2599-615, 2016. doi:10.1111/febs.13775

MARTIN, S. J. et al. "IL-1 family cytokines serve as 'activity recognition receptors' for aberrant protease activity indicative of danger." **Cytokine**, v. 157: 155935, 2022. doi:10.1016/j.cyto.2022.155935

MARTINAZZI, A. et al. EFEITO DO ULTRASSOM TERAPÊUTICO NO MODO PULSADO NA LIBERAÇÃO, RETENÇÃO E PERMEAÇÃO DO ÁCIDO ASCÓRBICO EM SISTEMA DE DIFUSÃO VERTICAL. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, 5(4), 2542–2555, 2023. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p2542-2555>

MARTINEZ, R. M. et al. Formulação tópica contendo naringenina: eficácia contra inflamação da pele induzida por irradiação ultravioleta B e estresse oxidativo em camundongos. **PLoS One**, 11(1), e0146296, 2016.

MARTÍNEZ-SEGOVIANO, I. J.; GANEM-RONDERO, A. "Enhancement of the transdermal delivery of zidovudine by pretreating the skin with two physical enhancers: microneedles and sonophoresis." **Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences**, v. 29,2: 279-290, 2021. doi:10.1007/s40199-021-00402-y

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 1, 2002.

MARZETTI, E. et al. Restoring Mitochondrial Function and Muscle Satellite Cell Signaling: Remedies against Age-Related Sarcopenia. **Biomolecules**, 14, 415, 2024. <https://doi.org/10.3390/biom14040415>

MEMARIANI, Z. et al. "Naringin and naringenin as anticancer agents and adjuvants in cancer combination therapy: Efficacy and molecular mechanisms of action, a comprehensive narrative review." **Pharmacological research**, v. 171: 105264, 2021. doi:10.1016/j.phrs.2020.105264

MENDONÇA, J.d.S. et al. Natural Antioxidant Evaluation: A Review of Detection Methods. **Molecules**, 27, 3563, 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27113563>

MICHELE, D. E. Mechanisms of skeletal muscle repair and regeneration in health and disease. **FEBS J.**, 289(21):6460-6462, 2022. doi: 10.1111/febs.16577.

MITRAGOTRI, S.; KOST J. Low-frequency sonophoresis: a noninvasive method of drug delivery and diagnostics. **Biotechnol Prog.**, 16(3):488-492, 2000. doi:10.1021/bp000024+

MIYAZAKI, A. et al. "Icing after skeletal muscle injury decreases M1 macrophage accumulation and TNF- α expression during the early phase of muscle regeneration in rats." **Histochemistry and cell biology**, v. 159,1: 77-89, 2023. doi:10.1007/s00418-022-02143-8.

MO, Y. et al. "Local delivery of naringin in beta-cyclodextrin modified mesoporous bioactive glass promotes bone regeneration: from anti-inflammatory to synergistic osteogenesis and osteoclastogenesis." **Biomaterials science**, v. 10,7: 1697-1712, 2022, doi:10.1039/d1bm01842f

MOHIDEEN, K. et al. Malondialdehyde, an Oxidative Stress Marker in Oral Squamous Cell Carcinoma - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Issues In Molecular Biology*, v. 43, n. 2, 1019-1035, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/cimb43020072>.

MOLINA, T. et al. "Fibro-adipogenic progenitors in skeletal muscle homeostasis, regeneration and diseases." **Open biology**, v. 11,12: 210110, 2021. doi:10.1098/rsob.210110

MONROE, T. B. et al. "Lipid peroxidation products induce carbonyl stress, mitochondrial dysfunction, and cellular senescence in human and murine cells." **Aging cell**, v. 24,5: e14367, 2025. doi:10.1111/ace1.14367

MONSANTO, J. et al. Abordagem da Lesão Muscular: Fases de Cicatrização, Tratamento Conservador e Opções Terapêuticas. **Revista da SPMFR I**, v. 31, n. 3, 2019.

MORAES, G.V. et al. Potencial antioxidante dos flavonoides e aplicações terapêuticas. **Research, Society and Development**, v. 11, 14, 2022. doi:http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36225

MOREIRA, A. C. et al. Pharmaceutical patents on plant derived materials in Brazil: Policy, law and statistics. **World Patent Information**, v. 28: 1, 34-42, 2006. https://doi.org/10.1016/j.wpi.2005.07.016.

MOREIRA, E. M. F.; LOPES, P. H. S.; SOUZA, M. N. A. MAPEAMENTO DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS SOBRE FLAVONOIDES E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 7(1):62-71, 2022.

MOHAMAD YUSOFF, F. et al. "Therapeutic Myogenesis Induced by Ultrasound Exposure in a Volumetric Skeletal Muscle Loss Injury Model." **The American journal of sports medicine**, v. 51,13: 3554-3566, 2023. doi:10.1177/03635465231195850

MUNTEANU, I. G.; APETREI, C. "Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review." **International journal of molecular sciences**, v. 22,7 3380, 2021. doi:10.3390/ijms22073380

NAIR, A. S.; KOPILAKKAL, R. "Nano-Phytopharmaceuticals in Inflammation." **Recent advances in inflammation & allergy drug discovery**, v. 17,1: 31-38, 2023. doi:10.2174/2772270817666230123121836

NAJMANOVÁ, I. et al. "The pharmacokinetics of flavanones." **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 60,18: 3155-3171, 2020. doi:10.1080/10408398.2019.1679085

NEPOMUCENO, F. C. L. et al. Biological effects of naringenin and naringin: a review of bioassays. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. e17112339232, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i3.39232.

NEYSANIAN, M. et al. "Selenium nanoparticles conferred drought tolerance in tomato plants by altering the transcription pattern of microRNA-172 (miR-172), bZIP, and CRTISO genes, upregulating the antioxidant system, and stimulating secondary metabolism." **Protoplasma**, v. 261,4: 735-747, 2024. doi:10.1007/s00709-024-01929-y

OLSZEWER, E.; FLAM, S.; ELLOVITCH, S. Radicais Livres em Cardiologia: Isquemia e Reperusão. **Tecnopress**, 2017.

PADILLA, F. et al. Stimulation of bone repair with ultrasound: a review of the possible mechanic effects. **Ultrasonics**, 54(5):1125-45, 2014. doi: 10.1016/j.ultras.2014.01.004. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24507669.

PANCI, G.; CHAZAUD, B. Inflammation during post-injury skeletal muscle regeneration. **Semin Cell Dev Biol.**, 119:32-38, 2021. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.05.031. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34140216.

- PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, v 5, n. 47, p. 1–15, 2016.
- PAPADOPOULOS, E.; MANI, R. The Role of Ultrasound Therapy in the Management of Musculoskeletal Soft Tissue Pain. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, 19. 153473462094834, 2020. 10.1177/1534734620948343.
- PARDESHI, C. V. et al. “Sulfobutylether- β -cyclodextrin: A functional biopolymer for drug delivery applications.” **Carbohydrate polymers**, v. 301: 120347, 2023. doi:10.1016/j.carbpol.2022.120347
- PARDHI, E. et al. “Monophasic coamorphous sulpiride: a leap in physicochemical attributes and dual inhibition of GlyT1 and P-glycoprotein, supported by experimental and computational insights.” **Journal of biomolecular structure & dynamics**, 1-30, 2024. doi:10.1080/07391102.2024.2308048
- PARK, D. et al. Sonophoresis Using Ultrasound Contrast Agents: Dependence on Concentration. **PLoS ONE**, 11(6): e0157707, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0157707
- PATIL, P. H. et al. “Strategy to Improve the Oral Pharmacokinetics of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors: Enhancing Permeability and CYP450 Inhibition by a Natural Bioenhancer.” **AAPS PharmSciTech**, v. 25, 6 181, 2024. doi:10.1208/s12249-024-02899-3
- PAWAR, A. Y. et al. Formulation & Evaluation of Naringin Nanoethosome by Cold Method. **JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH INTERNATIONAL**, v. 33, 42:139-152, 2021. doi: 10.9734/JPRI/2021/v33i42B32433
- PENA, E. et al. “Oxidative Stress and Diseases Associated with High-Altitude Exposure.” **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 11, 2 267, 2022. doi:10.3390/antiox11020267
- PENG, Y. et al. Regulatory mechanism and therapeutic potentials of naringin against inflammatory disorders. **Heliyon**, v. 10, i. 3, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24619>.
- PERANDINI, L. A. et al. “Chronic inflammation in skeletal muscle impairs satellite cells function during regeneration: can physical exercise restore the satellite cell niche?.” **The FEBS journal**, v. 285, 11: 1973-1984, 2018. doi:10.1111/febs.14417
- PETRY, E. R. et al. EXERCÍCIO FÍSICO, ESTRESSE OXIDATIVO E PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA: MECANISMOS E EFEITOS. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 18 n. 4 2010. <https://doi.org/10.18511/rbcm.v18i4.1363>
- PIZZINO, G. et al. Oxidative Stress: harms and benefits for human health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 1-13, 2017.
- POLAT, B. E. et al. Ultrasound-Mediated Transdermal Drug Delivery: Mechanisms, Scope, and Emerging Trends. **J Control Release**, 152(3): 330–348, 2011. doi:10.1016/j.jconrel.2011.01.006.
- POMA, P. “NF- κ B and Disease.” **International journal of molecular sciences**, v. 21, 23:9181, 2020. doi:10.3390/ijms21239181
- PORSH, L.; SIMAS, L. A. A.; GRANZOTI, R. O. C. ESTRESSE OXIDATIVO E O SEU IMPACTO NO ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Braz. J. Nat. Sci. - revista eletrônica** ISSN: 2595-0584 - v. 2, 2, 2019
- POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. **Physiol Rev.**, 88(4), 1243–1276, 2008.

- POWERS, S. K. et al. "Exercise Training and Skeletal Muscle Antioxidant Enzymes: An Update." **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 12,1 39, 2022. doi:10.3390/antiox12010039
- PRAVIN, B. et al. Assessing the antioxidant properties of Naringin and Rutin and investigating their oxidative DNA damage effects in breast cancer. **Scientific Reports**, 14:15314, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63498-7>
- PREVEDELLO, M. T. ; COMACHIO, G. Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v.7,6: 55244-55285, 2021. doi:10.34117/bjdv7n6-096
- QIN, H. et al. The therapeutic effects of low-intensity pulsed ultrasound in musculoskeletal soft tissue injuries: Focusing on the molecular mechanism. **Front Bioeng Biotechnol**, 10:1080430, 2022. doi: 10.3389/fbioe.2022.1080430. PMID: 36588943; PMCID: PMC9800839.
- QIN, H. et al. Low-intensity pulsed ultrasound promotes skeletal muscle regeneration via modulating the inflammatory immune microenvironment. **Int J Biol Sci.**, 5;19(4):1123-1145, 2023. doi: 10.7150/ijbs.79685. PMID: 36923940; PMCID: PMC10008697.
- QUALLS, A. E.; SOUTHER, W. M.; CALL, J. A. Mitochondria-cytokine crosstalk following skeletal muscle injury and disuse: a mini-review. **Am J Physiol Cell Physiol**, 1;320(5):C681-C688, 2021. doi: 10.1152/ajpcell.00462.2020. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33566726; PMCID: PMC8424533.
- RAMESH, P. et al. "Flavonoids: Classification, Function, and Molecular Mechanisms Involved in Bone Remodelling." **Frontiers in endocrinology**, v. 12 779638, 2021. doi:10.3389/fendo.2021.779638
- RATH, D. et al. "Antidiabetic potency of glimepiride and naringin: an in silico and in vitro investigation." **Journal of biomolecular structure & dynamics**, v. 1-12. 28, 2024. doi:10.1080/07391102.2024.2442759
- RAVETTI, S. et al. Naringin: Nanotechnological Strategies for Potential Pharmaceutical Applications. **Pharmaceutics**, 15(3):863, 2023. doi: 10.3390/pharmaceutics15030863. PMID: 36986723; PMCID: PMC10054771.
- REHER, P. et al. Ultrasound Stimulates Nitric Oxide and Prostaglandin E2 Production by Human Osteoblasts. **Bone**, v 31, n 1:236–241, 2002.
- RICCIO, B. V. F. et al. "Biopharmaceutical and nanotoxicological aspects of cyclodextrins for non-invasive topical treatments: A critical review." **Journal of applied toxicology : JAT**, v. 43,10: 1410-1420, 2023. doi:10.1002/jat.4429
- RIVERO-BARBARROJA, G. et al. "Cyclodextrin-Based Functional Glyconanomaterials." **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, v. 10,12: 2517, 2020. doi:10.3390/nano10122517
- RIZZI, C. F. et al. Effects of low-level laser therapy (LLLT) on the nuclear factor (NF)-kB signaling pathway in traumatized muscle. **Lasers Surg Med**, 38, 704–713, 2006.
- RODRIGUES, A. R. S. P.; ALENCAR, C. D. C. Ação antioxidante de espécies vegetais nativas do Brasil: uma revisão integrativa. **Revista Fitos**, v. 17, 4: 551–560, 2023. DOI: 10.32712/2446-4775.2023.1562

- RUSSO, C.; VALLE, M.S.; MALAGUARNERA, L. Antioxidative effects of vitamin D in muscle dysfunction. **Redox Experimental Medicine**. 2023. <https://doi.org/10.1530/REM-23-0013>
- SÁ, A. K. et al. “Involvement of GPR43 Receptor in Effect of *Lacticaseibacillus rhamnosus* on Murine Steroid Resistant Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Relevance to Pro-Inflammatory Mediators and Oxidative Stress in Human Macrophages.” **Nutrients**, v. 16,10 1509, 2024. doi:10.3390/nu16101509
- SAKELLAROPOULOU, A. et al. “Melatonin/Cyclodextrin Inclusion Complexes: A Review.” **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27,2 445, 2022. doi:10.3390/molecules27020445
- SALAMA, A. et al. Naringin Attenuates D-galactose-Induced Brain Aging Via Regulation Of Oxidative Stress Markers TNF- α , NF-K κ B And Modulation Of The Neurotrophic Markers PGC1- α , NT-3 AGEs, And GFAP *In Vivo*. **Egyptian Journal of Chemistry**, 67, 2, 2024, 1-15. doi: 10.21608/ejchem.2023.212559.8002
- SALIBA, S. et al. Phonophoresis and the absorption of dexamethasone in the presence of an occlusive dressing. **J Athl Train**, 42, 349–354, 2007.
- SAMPAIO, R. C.; de Moraes, C. Estresse oxidativo e envelhecimento: papel do exercício físico. **Motriz**, v.16 n.2 p.506-515, 2010.
- SANCHES, A. G. et al. SUPERÓXIDO DISMUTASE: DETERMINANDO A ATIVIDADE ENZIMÁTICA EM PRODUTOS HORTIFRUTÍCOLAS. **Tecnologias Aplicadas ao Manejo Pós-Colheita de Frutas, Flores, Hortaliças e Grão**, v. 1, 2024 - www.editoracientifica.com.br
- SANTANNA, J. P. C. et al. Lesão muscular: Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Rev Bras Ortop**, 57(1):1–13, 2022. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731417>.
- SANTOS, A. M. et al. “Cyclodextrin inclusion complexes improving antibacterial drug profiles: an update systematic review.” **Future microbiology**, v. 18: 1363-1379, 2023. doi:10.2217/fmb-2023-0124
- SANTOS, C. R. S.; SILVA, E. A. Ciclodextrinas: Possíveis agentes terapêuticos em doenças neurodegenerativas. **Research, Society and Development**, v.11, 13, 2022. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35610>
- SANTOS, M. C. F. Estudo teórico da formação de complexos de inclusão, entre um grupo de flavonóides e a beta-ciclodextrina, nativa e modificada. 2023. 166 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.
- SANTOS, M. M. B.; et al. Topical application of (S)-(-)-limonene is as effective as phonophoresis for improving oxidative parameters of injured skeletal muscle in rats. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, 393(12): 2293-2300, 2020.
- SAOKHAM, P. et al. “Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes.” **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23,5 1161, 2018. doi:10.3390/molecules23051161
- SARABIA-VALLEJO, A. et al. “Cyclodextrin Inclusion Complexes for Improved Drug Bioavailability and Activity: Synthetic and Analytical Aspects.” **Pharmaceutics**, v. 15,9: 2345, 2023. doi:10.3390/pharmaceutics15092345
- SEAH, B. C.; TEO, B. M. Recent advances in ultrasound-based transdermal drug delivery. **International journal of nanomedicine**, 13, 7749–7763, 2018. <https://doi.org/10.2147/IJN.S174759>

SHARMA, A.; BHARDWAJ, P.; ARYA, S. K. Naringin: A potential natural product in the field of biomedical applications. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v 2, 100068, ISSN 2666-8939, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2021.100068>.

SHEN, N. et al. "Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity." **Food chemistry**, v. 383: 132531, 2022. doi:10.1016/j.foodchem.2022.132531

SHI, Y. et al. Naringenin promotes the expression of oxidized myofibers via the PKA signaling pathway in C57BL/6J mice and C2C12 cells. **Journal of Functional Foods**, v.11, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105902>.

SHILPA, V. S. et al. Phytochemical Properties, Extraction, and Pharmacological Benefits of Naringin: A Review. **Molecules**, 28, 5623, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28155623>

SHU, L-Z. et al. "From inflammation to bone formation: the intricate role of neutrophils in skeletal muscle injury and traumatic heterotopic ossification." **Experimental & molecular medicine**, v. 56,7: 1523-1530, 2024. doi:10.1038/s12276-024-01270-7

SIES, H.; JONES, D. P. "Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents." **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 21,7: 363-383, 2020. doi:10.1038/s41580-020-0230-3

SILVA, F. O. C. da. Relações entre exercício físico aeróbico, espécies reativas, adaptações orgânicas, desempenho físico e síndrome do overtraining: Uma revisão narrativa. **RBPFX - Revista Brasileira De Prescrição E Fisiologia Do Exercício**, 16(101), 110-126, 2022.

SILVA, F. O. C.; MACEDO, D. V. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. **Rev. bras. cineantropom. desempenho hum.**, 13 (4), 2011. <https://doi.org/10.5007/1980-0037.2011v13n4p320>.

SILVEIRA, P. C. L. et al. Effects of phonophoresis with gold nanoparticles on oxidative stress parameters in a traumatic muscle injury model. **Drug Deliv**, 23(3): 916–922, 2016. DOI: 10.3109/10717544.2014.923063

SIU, W. S. et al. Traditional Chinese Medicine for Topical Treatment of Skeletal Muscle Injury. **PHARMACEUTICALS**, 16(8):1144, 2023. <https://doi.org/10.3390/ph16081144>

SLIKA, H. et al. "Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms." **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 146: 112442, 2022. doi:10.1016/j.biopha.2021.112442

SOARES, E. R. et al. Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição. **Revista HUPE**, 14(3):64-72, 2015. doi: 10.12957/rhupe.2015.19942

SOUSA FILHO, L. F. et al. "A novel quercetin/ β -cyclodextrin transdermal gel, combined or not with therapeutic ultrasound, reduces oxidative stress after skeletal muscle injury." **RSC advances**, v. 11,45 27837-27844. 17, 2021. doi:10.1039/d1ra04708f

SOUSA FILHO, L. F. et al. Effect of Pulsed Therapeutic Ultrasound and Diosmin on Skeletal Muscle Oxidative Parameters. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 44, 2, 359 - 367, 2018.

SOUZA, J. d.; GOTTFRIED, C.. "Muscle injury: review of experimental models." **Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology**, v. 23,6: 1253-60, 2013. doi:10.1016/j.jelekin.2013.07.009

STABRAUSKIENE, J. et al. Naringin and Naringenin: Their Mechanisms of Action and the Potential Anticancer Activities. **Biomedicines**, 13;10(7):1686, 2022. doi: 10.3390/biomedicines10071686. PMID: 35884991; PMCID: PMC9313440.

STEVENS BARRÓN, J. C. et al. Nanoparticle-Mediated Delivery of Flavonoids: Impact on Proinflammatory Cytokine Production: A Systematic Review. **Biomolecules**, 13(7):1158, 2023. <https://doi.org/10.3390/biom13071158>

STEWART, M. D. et al. Mouse myofibers lacking the SMYD1 methyltransferase are susceptible to atrophy, internalization of nuclei and myofibrillar disarray. **Dis. Model. Mech.**, 9 (3), 347–359, 2016.

SUANTAWEE, T. et al. Oxidative stress, vitamin e, and antioxidant capacity in knee osteoarthritis. **J Clin Diagn Res**, v. 7, n. 9, p. 1855-9, 2013.

SUVARNE, P. et al. “Cyclodextrin-Based Supramolecular Ternary Complexes: Emerging Role of Ternary Agents on Drug Solubility, Stability, and Bioavailability.” **Critical reviews in therapeutic drug carrier systems**, v. 39,5: 1-50, 2022. doi:10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2022038870

SZENTE, L.; SZEMÁN, J.; SOHAJDA, T. Analytical characterization of cyclodextrins: History, official methods and recommended new techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 130, 347-365, ISSN 0731-7085, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.05.009>

TANG, Y. et al. Ultrasound-augmented anti-inflammatory exosomes for targeted therapy in rheumatoid arthritis. **Journal Of Materials Chemistry B**, v. 10, n. 38, 7862-7874, 2022. <http://dx.doi.org/10.1039/d2tb01219g>.

TASSINARY, J. A. et al. Avaliação dos efeitos do ultrassom terapêutico sobre a cafeína e verificação da liberação em sistema de difusão vertical. **Quím. Nova**, 34 (9), 2011. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000900011>

TASSINARY, J. A. et al. Avaliação da permeação e da retenção da cafeína associadas ao ultrassom terapêutico. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 7, 3, 2015.

TER HAAR, G. Therapeutic applications of ultrasound. **Prog Biophys Mol Biol**, 93(1-3):111-29, 2007. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.005. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16930682.

TERMKWANCHAROEN, C. et al. “Naringin Ameliorates Skeletal Muscle Atrophy and Improves Insulin Resistance in High-Fat-Diet-Induced Insulin Resistance in Obese Rats.” **Nutrients**, v. 14,19 4120, 2022. doi:10.3390/nu14194120

TIAN, Y. et al. Role of Exosomal miR-223 in Chronic Skeletal Muscle Inflammation. **ORTHOPAEDIC SURGERY**, v. 14: 4, 644-651, 2022. doi: 10.1111/os.13232

TOMAZONI, S. S. et al. “Effects of photobiomodulation therapy and topical non-steroidal anti-inflammatory drug on skeletal muscle injury induced by contusion in rats-part 1: morphological and functional aspects.” **Lasers in medical science**, v. 32,9: 2111-2120, 2017. doi:10.1007/s10103-017-2346-z

TOMMASINI, S. et al. “Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with beta-cyclodextrin.” **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v 35, 2, 379-87, 2004. doi:10.1016/S0731-7085(03)00647-2

TOUMI, H.; F’GUYER, S.; BEST, T. M. The role of neutrophils in injury and repair following muscle stretch. **J. Anat.**, 208, pp459–470, 2006.

- TREML, J.; SMEJKAL, K. Flavonoids as potent scavengers of hydroxyl radicals. **Comprehensive Review sin Food Science and Food Safety**, 2016.
- TSAI, T. H.; LEE, C. H.; YEH, P. H. Effect of P-glycoprotein modulators on the pharmacokinetics of camptothecin using microdialysis. **British Journal of Pharmacology**, 134: 1245-1252, 2001. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704363>
- TSIKAS, D. “Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges.” **Analytical biochemistry**, v. 524: 13-30, 2017. doi:10.1016/j.ab.2016.10.021
- TU, H.; LI, Y-L. Inflammation balance in skeletal muscle damage and repair. **Front. Immunol**, 14:1133355, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1133355
- TURNER, N. J.; BADYLAK, S. F. Regeneration of skeletal muscle. **Cell Tissue Res.**, 347(3):759-74, 2012. doi: 10.1007/s00441-011-1185-7.
- ULLAH, A. et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. **Molecules**, v. 25, n 22, p. 1–39, 2020.
- VALANDRO, F. et al. Avaliação da liberação da rutina associada ao ultrassom contínuo. **Ciência eNatura**, v. 37 n. 4, p. 678-683, 2015.
- VAN DE WATERBEEMD, H. “Improving compound quality through in vitro and in silico physicochemical profiling.” **Chemistry & biodiversity**, v. 6,11: 1760-6, 2009. doi:10.1002/cbdv.200900056
- VAZIRI, N. D. et al. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and NADPH oxidase in lead-induced hypertension. **Kidney International**, v. 63, pp. 186–194, 2003.
- VELLOSA, et al. Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte. **Brazilian Journal of Development**, ISSN: 2525-8761, 2020. DOI:10.34117/bjdv7n1-688
- VENTURINI, C.d.G. et al. Properties and recent applications of cyclodextrins. **Quím. Nova**, 31 (2), 2008. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000200032>
- VIDONI, A. et al. Lower limb muscle injuries: The good, the bad and the ugly. **Eur J Radiol.**, 104:101-107, 2018. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.05.008. Epub 2018 May 8. PMID: 29857854.
- VILCHIS-LANDEROS, M. M. et al. “Antioxidant Enzymes and Their Potential Use in Breast Cancer Treatment.” **International journal of molecular sciences**, v. 25,11 5675, 2024. doi:10.3390/ijms25115675
- WANG, F. et al. “Naringin from Ganshuang granule inhibits inflammatory to relieve liver fibrosis through TGF- β -Smad signaling pathway.” **PloS one**, v. 19,6 e0304185, 2024. doi:10.1371/journal.pone.0304185
- WANG, J.; SKOLNIK, S. “Recent advances in physicochemical and ADMET profiling in drug discovery.” **Chemistry & biodiversity**, v 6,11: 1887-99, 2009. doi:10.1002/cbdv.200900117
- WANG, T. et al. Interpretable and accurate prediction of Ames test mutagenicity with deep learning. **npj Systems Biology and Applications**, v. 9, 1, 24, 2023. DOI: 10.1038/s41540-023-00324-2.

- WANG, Y. et al. Quercetin-based composite hydrogel promotes muscle tissue regeneration through macrophage polarization and oxidative stress attenuation. **Composites Part B: Engineering**, v. 247, 110311, ISSN 1359-8368, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2022.110311>.
- WANG, Y.; LU, J.; LIU, Y. Skeletal Muscle Regeneration in Cardiotoxin-Induced Muscle Injury Models. **Int J Mol Sci.**, 23(21):13380, 2022. doi: 10.3390/ijms232113380. PMID: 36362166; PMCID: PMC9657523.
- WANG, Z. et al. “Encapsulating quercetin in cyclodextrin metal-organic frameworks improved its solubility and bioavailability.” **Journal of the science of food and agriculture**, v. 102,9: 3887-3896, 2022. doi:10.1002/jsfa.11738
- WIDYAWATI, T. et al. “Analysis of Antidiabetic Activity of Squalene via In Silico and In Vivo Assay.” **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28,9: 3783, 2023. doi:10.3390/molecules2809378
- WIJESINGHE, V. N. et al. “Current vaccine approaches and emerging strategies against herpes simplex virus (HSV).” **Expert review of vaccines**, v. 20,9: 1077-1096, 2021. doi:10.1080/14760584.2021.1960162
- WU, X. et al. Epigenetic regulation by naringenin and naringin: A literature review focused on the mechanisms underlying its pharmacological effect. **Fitoterapia**, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.106353>
- XU, M. et al. Naringenin repairs skeletal muscle injury by regulating polarization of macrophages and proliferation of muscle satellite cells. **Chinese Journal of Tissue Engineering Research**, 27 (14), pp. 2133-2138, 2023. DOI: 10.12307/2023.058
- XUE, Y. et al. “Naringin induces skeletal muscle fiber type transformation via AMPK/PGC-1 α signaling pathway in mice and C2C12 myotubes.” **Nutrition research (New York, N.Y.)**, v. 92: 99-108, 2021. doi:10.1016/j.nutres.2021.06.003
- YANG, H. et al. SAT1/ALOX15 Signaling Pathway Is Involved in Ferroptosis After Skeletal Muscle Contusion. **International Journal of Molecular Sciences**, 25(20):11317, 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms252011317>
- YANG, W.; HU, P. Skeletal muscle regeneration is modulated by inflammation. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 13: 25-32, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.01.002>.
- YILDIRIM, B. A.; ALBAYRAK, S. Effect of crocin on experimental gastrocnemius muscle ischemia/reperfusion injury in rat. **Veterinary Research Forum**, 14 (4) 201 - 206, 2023. doi: 10.30466/vrf.2022.548566.3383
- YIN, L. et al. “Skeletal muscle atrophy: From mechanisms to treatments.” **Pharmacological research**, v. 172: 105807, 2021. doi:10.1016/j.phrs.2021.105807
- YU, H. et al. “Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study.” **Signal transduction and targeted therapy**, v. 5,1: 209, 2020. doi:10.1038/s41392-020-00312-6
- ZAMA et al. Effect of therapeutic ultrasound and diathermy on oxidant–antioxidant balance in dogs suffering from hind quarter weakness. **Journal of Applied Animal Research**, v. 41, n. 1, p. 82-86, 2013.

- ZANG, Y. et al. In vitro biosynthesis of naringenin from p-coumaric acid using recombinant enzymes. **Journal of Biotechnology**, 305, 44–50, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.09.005>
- ZENG, X. et al. “Pharmacokinetics, Tissue Distribution, Metabolism, and Excretion of Naringin in Aged Rats.” **Frontiers in pharmacology**, v. 10 34, 2019. doi:10.3389/fphar.2019.00034
- ZENG, X. et al. “Tissue distribution of naringin and derived metabolites in rats after a single oral administration.” **Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences**, v. 1136: 121846, 2020, . doi:10.1016/j.jchromb.2019.121846
- ZHANG, B. et al. “SQSTM1-dependent autophagic degradation of PKM2 inhibits the production of mature IL1B/IL-1 β and contributes to LIPUS-mediated anti-inflammatory effect.” **Autophagy**, v. 16,7: 1262-1278, 2020. doi:10.1080/15548627.2019.1664705
- ZHANG, H. H. et al. Naringin suppressed airway inflammation and ameliorated pulmonary endothelial hyperpermeability by upregulating Aquaporin1 in lipopolysaccharide/cigarette smoke-induced mice. **Biomed Pharmacother**, Jun; 150:113035, 2022. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113035. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35658207
- ZHANG, L. et al. New perspectives on the therapeutic potential of quercetin in non-communicable diseases: Targeting Nrf2 to counteract oxidative stress and inflammation. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v 14, 2024. ISSN 2095-1779, <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.12.020>.
- ZHENG, M. et al. “The characterization of the pectin/alginate nanoparticle for encapsulation of hydroxypropyl- β -cyclodextrin-complexed naringin and its effects on cellular uptake and oxidative stress in Caco-2 cells.” **International journal of biological macromolecules**, v. 263: 130398, 2024. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.130398
- ZOU, Z. et al. “Interplay between lipid dysregulation and ferroptosis in chondrocytes and the targeted therapy effect of metformin on osteoarthritis.” **Journal of advanced research**, v. 69: 515-529, 2025. doi:10.1016/j.jare.2024.04.012
- ZYGMUNT, K. et al. Naringenin, a citrus flavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK, **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 398, 178-183, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.06.048>.

ANEXOS

ANEXO I - PATENTE DEPOSITADA



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de
Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2023 016640 7

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 13031547000104

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Cidade Universitária, "Prof. José Aloísio de Campos", Bairro Rosa Elze

Cidade: São Cristóvão

Estado: SE

CEP: 49100000

País: Brasil

Telefone: (79) 3194-6865

Fax:

Email: cinttec.ufs@gmail.com

PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 18/08/2023 às 10:52. Petição 870230073245

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): Complexo de inclusão contendo naringina e β -ciclodextrina na prevenção e tratamento da lesão musculoesquelética

Resumo: A presente invenção trata de processo caracterizado pela utilização da naringina, flavonoide, à complexação em β -ciclodextrina, para prevenção e tratamento da lesão musculoesquelético, visando sua aplicação tanto na medicina humana quanto veterinária. Sendo obtido através do método de malaxagem que favorece a formação dos mesmos proporcionando melhorias na estabilidade da molécula, solubilidade e efeito farmacológico. O complexo de inclusão (naringina/ β -ciclodextrina) destacam-se os efeitos na proteção da lesão musculoesquelética e consequentemente dos fatores envolvidos, tais como: diminuição na força física, disfunção laboral e na capacidade de marcha do indivíduo, reduzindo as atividades as condições saudáveis.

Figura a publicar: 1

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 18/08/2023 às 10:52, Petição 870230073245

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 8**Nome:** EVALEIDE DINIZ DE OLIVEIRA**CPF:** 72600624449**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Professor do ensino superior**Endereço:** Cidade Univ. Prof. José Aloísio de Campos Av. Marechal Rondon,
s/n, Jd. Rosa Elze**Cidade:** São Cristóvão**Estado:** SE**CEP:** 49100-000**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 2 de 8****Nome:** CAROLINE BOMFIM LEMOS DA CRUZ**CPF:** 05388063542**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Estudante de Graduação**Endereço:** Cidade Univ. Prof. José Aloísio de Campos Av. Marechal Rondon,
s/n, Jd. Rosa Elze**Cidade:** São Cristóvão**Estado:** SE**CEP:** 49100-000**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 3 de 8**

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 18/08/2023 às
10:52, Petição 870230073245