



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**DANIEL ALVES DE SOUZA**

**Efeitos neuroprotetor e anti-inflamatório da seda de milho  
(*Stigma maydis*)**

**SÃO CRISTÓVÃO**

**2026**

DANIEL ALVES DE SOUZA

**Efeitos neuroprotetor e anti-inflamatório da seda de milho  
(*Stigma maydis*)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas.

**Orientador:** Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo

**Coorientador:** Profa. Dra. Elma Regina Silva de Andrade Wartha

**SÃO CRISTÓVÃO  
2026**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

S729e Souza, Daniel Alves de  
Efeitos neuroprotetor e anti-inflamatório da seda de milho  
(*Stigma maydis*) / Daniel Alves de Souza ; orientador Enilton  
Aparecido Camargo. – São Cristóvão, SE, 2026.  
102 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade  
Federal de Sergipe, 2026.

1. Milho. 2. Estigma (Botânica). 3. Antioxidantes. 4. Agentes  
neuroprotetores. 5. Agentes antiinflamatórios. I. Camargo, Enilton  
Aparecido, orient. II. Título.

CDU 612:633.15:615.276

**DANIEL ALVES DE SOUZA. Efeitos neuroprotetor e anti-inflamatório da seda de milho (*Stigma maydis*). 2026**

**DANIEL ALVES DE SOUZA**

**Efeitos neuroprotetor e anti-inflamatório da seda de milho  
(*Stigma maydis*)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas.

---

**Orientador:** Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo

---

Profa. Dra. Katty Anne Amador de Lucena Medeiros

---

Prof. Dr. Danilo Lustrino Borges

---

Profa. Dra. Anne Karoline de Souza Oliveira

## **AGRADECIMENTOS**

Inicialmente, agradeço a Deus por me dar forças para continuar nessa trajetória de muitas vitórias, mas também de desafios, desânimos e decepções. A vida na pós-graduação, na maioria das vezes, é desafiadora, mas aprendi uma coisa: no fim, tudo dá certo!

Agradeço à FAPITEC pela bolsa de doutorado concedida. No ensejo, agradeço também à Universidade Federal de Sergipe, meu berço mor acadêmico, o qual foi ambiente de muito desenvolvimento pessoal, acadêmico e profissional. Agradeço também ao PROCFIS e a cada professor que dedicou tempo para construir, não só o meu, mas também o saber de dezenas de pesquisadores. Além disso, ressalto a importância de cada camundongo utilizado, não só nos experimentos que estruturam esta tese, mas também a todos que foram incluídos em pesquisas prévias no doutorado.

Agradeço aos meus pais que, mesmo sem saber direito o que eu tanto faço na UFS, me apoiaram. Lembro-me que, desde a graduação, eu tento explicar o que faço, que trabalho com “química de alimentos”. Lembro-me de uma frase da minha mãe no meu TCC: “não entendi nada do que você explicou, mas eu adorei”. Nunca fui pressionado a começar a trabalhar cedo, sempre fui direcionado a estudar. Agradeço por cada lápis comprado, por cada caderno, por cada mochila, por cada palavra e por cada bronca. Tudo isso me moldou e me fez ser o que sou.

Ao amor da minha vida, Beatriz, agradeço pelo apoio de sempre, o estímulo para que eu não desanimasse, por cada vez que me levantou, que se mostrou interessada pelo que faço, meu muito obrigado. Foi uma pessoa que apareceu no meio do processo e foi essencial para o meu sucesso. Eu te amo.

Aos meus queridos amigos e amigas de bancada do LAFAPI, quero deixar meu sincero MUITO OBRIGADO. Cada risada sincera, cada estresse sofrido e cada apoio em experimentos foi essencial em todo o processo. Não vou citar nomes, pois seria muito injusto esquecer alguém, mas saibam que foram um dos pilares para esta conquista.

Aos amigos do Departamento de Química, Raphael Amâncio e Júlio, meu mais sincero obrigado por tudo. Pessoas incríveis que conheci no mestrado e cultivo amizade até hoje. Aos meus amigos Saulo e Alex, ambos do Departamento de

Farmácia, obrigado pelo apoio e pelas risadas essenciais para quebrar o estresse da pesquisa científica.

Agradeço ao Prof. Dr. Enilton Camargo por toda dedicação e todo apoio na elaboração deste trabalho. Ademais, também devo agradecer imensamente a Profa. Dra. Elma Wartha por me formar como nutricionista e pesquisador durante estes longos anos. Mesmo com minhas falhas e minhas dificuldades para conseguir desenvolver o projeto, vocês nunca desistiram de mim. Meu muito obrigado pelo apoio e por acreditarem em mim. Professora Elma, em especial, acompanha-me desde o meu segundo semestre de graduação. Obrigado pelo aconchego de “mãe-científica” e por cada ensinamento, cada cerveja e por me estimular a ingressar no doutorado. Já o professor Enilton, mesmo sem me conhecer bem, aceitou-me e acreditou na minha capacidade, quando eu não acreditava!

De forma geral, gostaria de agradecer a absolutamente TODOS que me auxiliaram: seja com uma palavra, um resultado de bancada, uma “mãozinha” nos experimentos *in vivo*.

Ciência não se faz sozinho!

## RESUMO

**EFEITOS NEUROPROTETOR E ANTI-INFLAMATÓRIO DA SEDA DE MILHO (*Stigma maydis*). Daniel Alves de Souza, Doutorado em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão/SE, 2026.**

*Stigma maydis* (SM), popularmente conhecido como “cabelo de milho”, é um produto herbáceo considerado resíduo agrícola do milho. Na medicina tradicional, é utilizado em forma de chá, principalmente para infecções urinárias e cálculos renais. Ademais, efeitos anti-inflamatórios *in vitro* e *in vivo* foram relatados na literatura científica tanto para o SM quanto para os compostos nele presentes, o que reforça o interesse em compreender seus efeitos em diferentes modelos experimentais de doenças. Neste estudo, foram avaliados o efeito neuroprotetor da seda de milho, a partir de uma revisão sistemática, e o perfil de compostos bioativos, atividade antioxidante, citotoxicidade e atividade anti-inflamatória, a partir de um estudo experimental. Na revisão sistemática, foram analisados 20 estudos, selecionados dentre os 227 levantados a partir das bases de dados PubMed, Web of Science, CINAHL e Google Scholar, sem restrições de língua ou de período de busca, utilizando os termos “corn silk”, “neurodegenerative disease” e outros correlacionados. Estes estudos utilizaram culturas de linhagens neuronais ou gliais, bem como modelos animais que mimetizam a doença de Alzheimer. Eles demonstraram efeitos antioxidante e anti-inflamatório, inibição das enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, redução na formação de placas  $\beta$ -amiloides, inibição de apoptose e redução da formação de aglomerados de  $\alpha$ -sinucleína, principalmente envolvendo compostos isolados da seda de milho como a isoorientina e a maisina. Na pesquisa experimental, foi obtido o extrato aquoso da seda do milho (EAqSM), utilizado para a caracterização química (por meio de métodos colorimétricos) para flavonoides e fenólicos totais e identificação de compostos fenólicos por espectrometria de massas. Por fim, foram avaliados os efeitos do EAqSM de citotoxicidade em fibroblastos L929, atividade antioxidante em modelos *in vitro* e efeito anti-inflamatório em modelo animal de edema de orelha com camundongos Swiss (0,3, 1,0 e 3,0 mg/orelha). O teor de fenólicos e flavonoides totais no EAqSM correspondeu a  $64,76 \pm 3,23 \mu\text{g}$  equivalentes de ácido gálico/g e  $30,13 \pm 1,89 \mu\text{g}$  equivalentes de catequina/g, respectivamente. Além disso, foram identificados vários compostos, entre eles os ácidos fenólicos cafeico, quínico e vanílico, que podem estar correlacionados a atividades biológicas relevantes. Quanto à capacidade antioxidante, foi observada expressiva atividade na redução dos radicais sintéticos ABTS e DPPH, na capacidade redutora do íon férrico e na atividade quelante e de descoloração do betacaroteno pelo EAqSM. O extrato não apresentou toxicidade para fibroblastos L929 expostos nas concentrações 50-200  $\mu\text{g/mL}$ . Quanto ao ensaio de inflamação da orelha, observou-se redução na formação de edema induzido por 12-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) após a administração tópica de 3,0 mg/orelha de EAqSM, além de redução da atividade da mieloperoxidase nas orelhas inflamadas. Os resultados, obtidos a partir da revisão sistemática e dos experimentos realizados, evidenciam o potencial efeito neuroprotetor do SM, bem como a atividade antioxidante e o efeito anti-inflamatório do EAqSM. Estes dados ressaltam a importância do reaproveitamento de um resíduo da produção do milho.

**Palavras-chave:** *Stigma maydis*; seda de milho; neuroprotetor; anti-inflamatório; antioxidante.

## ABSTRACT

**NEUROPROTECTIVE AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF CORN SILK (*Stigma maydis*). Daniel Alves de Souza, PhD in Physiological Sciences, Federal University of Sergipe, São Cristóvão/SE, 2026.**

*Stigma maydis* (SM), popularly known as "corn silk," is a herbaceous product considered an agricultural residue derived from corn. In traditional medicine, it is used in the form of tea, mainly for urinary tract infections and kidney stones. Furthermore, in vitro and in vivo anti-inflammatory effects have been reported in the scientific literature for both SM and the compounds present in it, reinforcing the interest in understanding its effects in different experimental disease models. In this study, the neuroprotective effect of corn silk was evaluated through a systematic review, and the profile of bioactive compounds, antioxidant activity, cytotoxicity, and anti-inflammatory activity was evaluated through an experimental study. In the systematic review, 20 studies were analyzed, selected from 227 retrieved from PubMed, Web of Science, CINAHL, and Google Scholar, without language or time period restrictions, using the terms "corn silk," "neurodegenerative disease," and related terms. These studies used neuronal or glial cell line cultures, as well as animal models mimicking Alzheimer's disease. They demonstrated antioxidant and anti-inflammatory effects, inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes, reduction in the formation of  $\beta$ -amyloid plaques, inhibition of apoptosis, and reduction in the formation of  $\alpha$ -synuclein clusters, mainly involving compounds isolated from corn silk such as isoorientin and maisin. In the experimental research, an aqueous extract of corn silk (EAqSM) was obtained, used for chemical characterization (by means of colorimetric methods) for total flavonoids and phenolics, and identification of phenolic compounds by mass spectrometry. Finally, the effects of EAqSM on cytotoxicity in L929 fibroblasts, antioxidant activity in in vitro models, and anti-inflammatory effect in an animal model of ear edema using Swiss mice (0.3, 1.0, and 3.0 mg/ear) were evaluated. The total phenolic and flavonoid content in EAqSM corresponded to  $64.76 \pm 3.23$   $\mu\text{g}$  gallic acid equivalents/g and  $30.13 \pm 1.89$   $\mu\text{g}$  catechin equivalents/g, respectively. Furthermore, several compounds were identified, including the phenolic acids caffeic, quinic, and vanillic, which may be correlated with relevant biological activities. Regarding antioxidant capacity, significant activity was observed in the reduction of synthetic ABTS and DPPH radicals, in the reducing capacity of ferric ions, and in the chelating and decolorizing activity of beta-carotene by EAqSM. The extract showed no toxicity to L929 fibroblasts exposed at concentrations of 50-200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Regarding the ear inflammation assay, a reduction in edema formation induced by 12-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) was observed after topical administration of 3.0 mg/ear of EAqSM, in addition to a reduction in myeloperoxidase activity in inflamed ears. The results, obtained from the systematic review and the experiments performed, highlight the potential neuroprotective effect of SM, as well as the antioxidant activity and anti-inflammatory effect of EAqSM. These data emphasize the importance of reusing a residue from corn production.

**Keywords:** *Stigma maydis*; corn silk; neuroprotector; anti-inflammatory; antioxidant.

## RESUMO PARA A SOCIEDADE

**EFEITOS NEUROPROTETOR E ANTI-INFLAMATÓRIO DA SEDA DE MILHO (*Stigma maydis*). Daniel Alves de Souza, Doutorado em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão/SE, 2026.**

O cabelo de milho, que muitas vezes é descartado, são fios que vêm da flor feminina do milho e são muito importantes para a formação de cada grão. O chá do cabelo de milho é usado por populações de vários países como tratamento medicinal há muitos anos, principalmente para infecções do trato urinário. Uma vez que alguns pesquisadores demonstraram efeito anti-inflamatório para o cabelo do milho, isso desperta o interesse da comunidade científica. Nesse trabalho, realizamos uma análise de vários estudos científicos que investigaram seu potencial efeito neuroprotetor em doenças neurodegenerativas (como Alzheimer e Parkinson) e executamos um estudo de efeito anti-inflamatório em um modelo caracterizado por inflamação de orelha em camundongos. Em uma revisão da literatura, reunimos 20 estudos *em* células isoladas ou com o uso de animais. Os trabalhos mostraram que compostos isolados ou o extrato do cabelo de milho apresentam proteção contra doenças neurodegenerativas principalmente por reduzirem a formação de placas amiloides e por produzirem efeito antioxidante e anti-inflamatório. Em relação ao estudo experimental, nós observamos que o extrato aquoso (semelhante ao chá) tem atividade antioxidante e não apresentou efeito tóxico contra células. A inflamação da orelha foi avaliada em camundongos, e verificamos que houve sua redução quando o extrato foi aplicado diretamente na orelha inflamada. Estes resultados mostram que o cabelo do milho pode ter efeitos anti-inflamatórios importantes tanto para doenças neurodegenerativas quanto para situações inflamatórias de curta duração.

**Palavras-chave:** *Stigma maydis*; seda de milho; neuroprotetor; anti-inflamatório; antioxidante.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Principais classes de compostos identificados em seda de milho. .... 1

### Capítulo I

**Table 1** - Characteristics of the studies and main results found ..... 35

**Table 2** - Strategies of searches..... 48

### Capítulo II

**Tabela 1** - Relação dos grupos experimentais utilizados na avaliação do efeito anti-inflamatório do EAqSM em modelo de edema de orelha. .... 1

**Tabela 2** - Teor de compostos bioativos por métodos espectrofotométricos. .... 1

**Tabela 3** - Identificação dos compostos presentes no extrato aquoso de *S. maydis* utilizando espectrometria de massas de alta resolução. .... 1

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Valor da produção de milho nos estados brasileiros .....	<b>Error! Indicador Não Definido .</b>
<b>Figura 2</b> - Plantio de milho do Campus Rural da UFS.....	27

### Capítulo I

<b>Figure 1:</b> Flow chart of the search and publication selection.....	1
<b>Figure 2:</b> Structures of compounds present in the studies.....	1
<b>Figure 3:</b> Mechanisms involved in neuroprotective effects of extracts or isolated substances from corn silk.....	i
<b>Figure 4:</b> Risk of bias from included in vivo studies.....	i

### Capitulo II

<b>Figura 1</b> - Esquema geral do delineamento experimental na avaliação das atividades antioxidante e antiinflamatória de seda do milho ( <i>Stigma Maydis</i> ) .....	58
<b>Figura 2</b> - Amostras de seda de milho <i>in natura</i> e durante o processo de secagem e trituração.....	59
<b>Figura 3</b> - Linha temporal acerca da indução do edema de orelha por TPA.....	64
<b>Figura 4</b> - Atividade antioxidante do extrato aquoso de seda de milho (EAqSM) frente radicais sintéticos.....	68
<b>Figura 5</b> - Atividade antioxidante do extrato aquoso de seda de milho por distintos métodos <i>in vitro</i> .....	69
<b>Figura 6</b> - Abundância relativa obtida a partir do espectro de massas de extrato aquoso obtido da infusão de seda do milho ( <i>S. maydis</i> ) .....	75
<b>Figura 7</b> - Ensaio de citotoxicidade com a incubação do extrato aquoso obtido de <i>S. maydis</i> em fibroblastos L929.....	76
<b>Figura 8</b> - Efeito do extrato aquoso da seda do milho (EAqSM) sobre o edema de orelha.....	77
<b>Figura 9</b> - Efeito do extrato aquoso da seda do milho (EAqSM) na atividade de mieloperoxidase (MPO) na orelha.....	78

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

<i>ABTS</i>	Ácido 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico)
<i>AchE</i>	Acetilcolinesterase
<i>AD</i>	Doença de Alzheimer
<i>Aβ</i>	β-amiloide
<i>AINEs</i>	Anti-inflamatórios não esteroidais
<i>ANOVA</i>	Análise de variância
<i>BACE1</i>	Enzima 1 de clivagem da proteína precursora amiloide do sítio beta
<i>BchE</i>	Butirilcolinesterase
<i>CK</i>	Coeficiente Kappa
<i>CONAB</i>	Companhia Nacional de Abastecimento
<i>COX-2</i>	Ciclooxigenase-2
<i>CS</i>	Cabelo de milho
<i>DAMPs</i>	Padrões moleculares associados a danos
<i>DMEM</i>	Meio de Eagle Modificado por Dulbecco
<i>DMSO</i>	Dimetilsulfóxido
<i>DNA</i>	Ácido desoxirribonucleico
<i>DPPH</i>	2,2-difenil-1-picril-hidrazila
<i>EAG</i>	Equivalentes de ácido gálico
<i>EAqSM</i>	Extrato aquoso de <i>Stigma maydis</i>
<i>ECAT</i>	Equivalentes de catequina
<i>EDTA</i>	Ácido etilenodiaminotetracético
<i>EROs</i>	Espécies reativas de oxigênio
<i>FRAP</i>	Poder antioxidante redutor férrico
<i>GSK3-β</i>	Glicogênio sintase quinase-3
<i>ICAM</i>	Moléculas de adesão intercelular
<i>IκB</i>	Inibidor do Fator Nuclear kappa B (NF-κB)
<i>IL-10</i>	Interleucina-10
<i>IL-1β</i>	Interleucina-1β
<i>IL-4</i>	Interleucina-4
<i>IL-6</i>	Interleucina-6
<i>IL-8</i>	Interleucina-8
<i>iNOS</i>	Óxido nítrico sintase induzível

<i>ISO</i>	Isoorientina
<i>MAY</i>	Maisina
<i>MDA</i>	Malondialdeido
<i>MPO</i>	Mieloperoxidase
<i>MTT</i>	Metiltiazolil tetrazólio
<i>NF-<math>\kappa</math>B</i>	Fator nuclear kappa beta
<i>NLRP3</i>	Domínio Pirina Contendo 3 da Família NLR
<i>Nrf2</i>	Fator nuclear eritroide 2-relacionado ao fator 2
<i>PAMPs</i>	Padrões moleculares associados a patógenos
<i>PARP</i>	Poli ADP-ribose polimerase
<i>PD</i>	Doença de Parkinson
<i>PRRs</i>	Receptores de reconhecimento de padrões
<i>ROS</i>	Espécies reativas de oxigênio
<i>SM</i>	Seda de milho
<i>SNC</i>	Sistema Nervoso Central
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	Fator de necrose tumoral alfa
<i>TPA</i>	acetato de 12-O-tetradecanoilforbol
<i>USDA</i>	Departamento de Agricultura dos Estados Unidos
<i>VCAM</i>	Moléculas de adesão vascular

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	20
2.1	Processo inflamatório: vias de sinalização e caracterização das fases aguda e crônica .....	20
2.2	O papel da inflamação nas doenças neurodegenerativas .....	22
2.3	O uso de produtos naturais no tratamento da inflamação .....	24
2.4	Seda de milho ( <i>Stigma maydis</i> ): a importância do reaproveitamento de um subproduto .....	25
2.4.1	Composição química da seda de milho .....	28
2.4.2	O uso da seda de milho como agente anti-inflamatório .....	29
3	OBJETIVOS .....	31
3.1	Objetivo geral .....	31
3.2	Objetivos específicos .....	31
	CAPÍTULO I: NEUROPROTECTIVE EFFECT OF CORN SILK ( <i>Zea Mays</i> L.) AND ITS ISOLATED COMPOUNDS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES: A REVIEW OF PRE-CLINICAL STUDIES .....	32
1	Introduction .....	33
2	Results and discussion .....	34
2.1	<i>Search Results</i> .....	34
2.2	<i>In Vitro Studies</i> .....	44
2.3	<i>In vivo studies</i> .....	47
3	Experimental .....	49
4	Conclusions .....	50
5	References .....	51
	CAPÍTULO II: CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA, POTENCIAL ANTIOXIDANTE <i>IN VITRO</i> E ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA .....	58
1	Considerações iniciais .....	58

2	Material e métodos .....	58
2.1	Delineamento experimental geral .....	58
2.2	Coleta dos estigmas de milho .....	59
2.3	Secagem e obtenção do extrato .....	60
2.4	Conteúdo de compostos bioativos .....	60
2.4.1	Quantificação de fenólicos totais .....	60
2.4.2	Quantificação de flavonoides totais .....	61
2.5	Ensaio de atividade antioxidantes in vitro .....	61
2.5.1	Redução de radicais DPPH' .....	61
2.5.2	Captação do radical ABTS <sup>•+</sup> .....	62
2.5.3	Potencial Antioxidante Redutor do Ferro .....	62
2.5.4	Atividade quelante de Fe <sup>2+</sup> .....	63
2.5.5	Ensaio de descolorização no sistema β-caroteno/ácido linoleico .....	63
2.6	Análise de constituintes por Espectrometria de Massa (FT-Orbitrap MS) ....	64
2.7	Teste de viabilidade celular em fibroblastos L929 .....	64
2.8	Avaliação da atividade anti-inflamatória in vivo .....	64
2.8.1	Animais .....	64
2.8.2	Indução do edema de orelha por TPA.....	65
2.8.3	Avaliação do edema .....	66
2.8.4	Determinação da atividade da mieloperoxidase .....	66
2.9	Análise estatística .....	67
3	RESULTADOS .....	68
3.1	Teor de compostos bioativos .....	68
3.2	Atividade antioxidante in vitro .....	68
3.3	Caracterização do EAqSM por espectrometria de massas .....	71
3.4	Citotoxicidade em fibroblastos L929 .....	77

3.5	Avaliação do potencial efeito anti-inflamatório em modelo de edema de orelha em camundongos .....	77
4	DISCUSSÃO .....	80
5	Considerações finais .....	86
6	PERSPECTIVAS FUTURAS .....	87
7	CONCLUSÕES .....	88
	REFERÊNCIAS .....	89
	ANEXO A – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA PUBLICADO .....	104
	ANEXO B – CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS ....	105

## 1 INTRODUÇÃO

A busca por novos medicamentos para o tratamento de diversas enfermidades é uma constante no meio científico, especialmente, diante das limitações terapêuticas e dos efeitos adversos dos medicamentos atuais, bem como da crescente prevalência de doenças crônicas e degenerativas. A medicina popular, há milênios, vem contribuindo para o desenvolvimento de tratamentos alternativos, baseado no uso de plantas (Wang et al., 2019). Logo, produtos naturais comumente utilizados na medicina popular destacam-se como potenciais fontes de compostos bioativos capazes de mitigar enfermidades (Arulselvan et al., 2016a), fato que vem estimulando cada vez mais a pesquisa sobre elementos vegetais, principalmente, os que apresentam efeito benéfico à saúde humana (Foss; Przybyłowicz; Sawicki, 2022).

Neste contexto, um dos mecanismos mais explorados é o potencial anti-inflamatório, haja vista que a inflamação apesar de ser um processo natural e essencial para a manutenção da vida (Arulselvan et al., 2016a; Germolec et al., 2018a), quando ocorre de forma intensa e persistente, torna-se um processo lesivo ao organismo, o que pode causar danos teciduais severos (Arulselvan et al., 2016a; Germolec et al., 2018a). Em suma, na resposta inflamatória ocorrem diferentes manifestações clínicas, que vão desde respostas agudas, caracterizadas por edema e influxo intenso de neutrófilos, até manifestações crônicas, cujo processo inflamatório está correlacionado com subsequente morte celular e tem influência expressiva nas doenças neurodegenerativas, a exemplo de Alzheimer e mal de Parkinson (Campbell, 2004; Lonkar; Latz; McManus, 2025; Vejux, 2021; Wei et al., 2024).

Desse modo, pesquisas científicas têm buscado alternativas que revertam ou inibam o quadro inflamatório; destacando-se, por conseguinte os estudos com resíduos de plantas, tendo em vista a presença de compostos bioativos importantes (Hamzah; Safuan; Wan Ishak, 2021). A exemplo do *Stigma maydis* (subproduto da produção do milho), popularmente denominado seda, cabelo ou barba de milho (Maksimović; Malencić; Kovacević, 2005) e, empregado amplamente nas práticas da medicina tradicional chinesa e, popularmente, em diferentes países, como Turquia, Estados Unidos e França (Hasanudin; Hashim; Mustafa, 2012). A forma de uso da seda de milho tem sido comumente como chás (Zhang et al., 2020) no tratamento de

enfermidades como hipertensão, diabetes, edemas, inflamações prostáticas, cistites, nefrites, cálculos renais (Peng; Zhang; Zhou, 2016).

Somando-se a isto, evidências científicas apontam para potenciais benefícios da seda do milho, os quais compreendem efeitos diurético e caliurético, antioxidante, hipoglicemiante, antidepressivo, antifadiga, anti-hiperlipidêmico, antidiabético, nefroprotetor e neuroprotetor (Hasanudin; Hashim; Mustafa, 2012). Tais efeitos decorrem de fitoquímicos presentes, incluindo flavonoides como a maisina e terpenos (El-Ghorab; El-Massry; Shibamoto, 2007; Lee et al., 2017; Mihaljev et al., 2014; Wang et al., 2022; Zhang et al., 2020), com potenciais efeitos anti-inflamatórios, tanto *in vivo* quanto *in vitro* (Ho et al., 2017; Wang et al., 2012).

Destarte, levando-se em consideração a importância e a possibilidade de aproveitamento de um produto geralmente descartado, é de suma importância a avaliação de possíveis efeitos biológicos da seda do milho, destacando-se efeitos anti-inflamatórios, neuroprotetores e antioxidantes devido à presença de compostos bioativos. Ademais, vale destacar que tratamentos atuais, seja em condições inflamatórias ou neurodegenerativas, podem ocasionar efeitos adversos significativos. Desse modo, torna-se relevante a investigação da relação com o efeito neuroprotetor em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, a partir de um estudo de revisão sistemática com foco principal na seda de milho e nos seus compostos isolados obtidos. Além da caracterização química, em especial de compostos bioativos, de extrato aquoso produzido a partir de amostras de seda de milho (coletadas localmente) e a realização de estudos experimentais que possam elucidar o efeito antioxidante *in vitro* e anti-inflamatório *in vivo* na fase aguda *in vivo*, reiterando a possibilidade de valoração a um subproduto constantemente descartado no processo de produção do milho.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Processo inflamatório: vias de sinalização e caracterização das fases aguda e crônica

A inflamação configura-se como um processo complexo, que envolve a participação de diversos tipos celulares, moléculas, vasos sanguíneos e outros componentes, sendo um aspecto singular para a manutenção da vida (Chavda; Feehan; Apostolopoulos, 2024). Além do mais, trata-se de um processo essencial no restabelecimento da homeostasia, proporcionando não só a eliminação de agentes danosos, mas também a reorganização estrutural (Markiewski; Lambris, 2007).

A inflamação é desencadeada por diversos fatores, desde a ação de bactérias e vírus até as lesões teciduais (Neurath, 2019; Soares et al., 2023). Em geral, os mecanismos por trás do processo inflamatório coincidem com uma via comum da resposta imune inata, que envolve a iniciação por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) (Soares et al., 2023). As células residentes teciduais, como macrófagos e células dendríticas, expressam PRRs que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, do inglês *Pathogen-associated molecular patterns*) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs, do inglês *Damage-associated molecular patterns*), iniciando a resposta inflamatória (Herwald; Egesten, 2016; Pandey et al., 2025).

Os PAMPs são constituídos por produtos microbianos exógenos, tais como RNA, DNA, lipopolissacarídeos e estruturas de superfície, como as flagelinas (Kusiak; Brady, 2022; Soares et al., 2023). Em contrapartida, os DAMPs são identificados como moléculas endógenas liberadas por células danificadas, a exemplo de proteínas, ácidos nucleicos, íons, glicanos e metabólitos celulares (Ma; Jiang; Zhou, 2024; Takeuchi; Akira, 2010). Tanto PAMPs quanto DAMPs podem ser reconhecidos pelas células residentes e desencadear e/ou intensificar o processo inflamatório (Guo; Wang; Cui, 2021). A partir da detecção desses padrões moleculares pelos PRRs, várias vias intracelulares podem ser alteradas, levando à produção de mediadores inflamatórios, a exemplo de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, fatores do complemento, eicosanoides (mediadores lipídicos derivados da via do ácido araquidônico) e espécies reativas de oxigênio ou de nitrogênio (como o óxido nítrico), dentre outros (Castro-Gomez; Heneka, 2024).

Estes mediadores são produzidos principalmente como resultado da ativação de vias intracelulares como a do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) pela via canônica, considerada uma via pleiotrópica na resposta inflamatória (Kusiak; Brady, 2022). Ela resulta na produção de citocinas, como a interleucina (IL)-1 $\beta$ , a IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  e quimiocinas, como a CCL2 (ou proteína quimioatraente de monócitos-1; MCP-1), a CXCL8 (ou IL-8 em humanos) ou a CXCL2 (ou proteína inflamatória de macrófagos-2; MIP-2 em roedores), bem como na produção de enzimas como a sintase de óxido nítrico induzível, que produz grande quantidade de óxido nítrico, e a ciclo-oxigenase-2, que produz prostaglandinas, leucotrienos e outros mediadores eicosanoides (Zhou et al., 2017).

A ação destes mediadores, em seus respectivos receptores nos alvos celulares, induz as reações agudas da resposta inflamatória. Nos vasos, os primeiros efeitos observados são a vasodilatação, com aumento no fluxo e no calibre dos vasos (Soares et al., 2023) e o aumento da permeabilidade vascular, pela retração de células que compõem a barreira endotelial (Rai; Mathews; Agrawal, 2022). Estes efeitos resultam na formação de edema (exsudato), formado pelo extravasamento de líquido e proteínas.

Ao mesmo tempo, os mediadores inflamatórios estimulam a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e nos leucócitos circulantes, como as moléculas das famílias das selectinas, das integrinas e das moléculas de adesão intercelular (ICAM) e vascular (VCAM), o que direciona o processo de quimiotaxia dos leucócitos (Lightfoot; McGettrick; Iqbal, 2021). Na resposta inflamatória aguda, os neutrófilos são os primeiros leucócitos que normalmente migram para o foco inflamado, devido ao gradiente de formação dos mediadores inflamatórios a partir do local da lesão (Selders et al., 2017). O papel dos neutrófilos no foco inflamado é principalmente contribuir para a defesa antimicrobiana pela produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, liberação de enzimas lisossômicas (elastase, mieloperoxidase, proteases) e formação das armadilhas extracelulares de neutrófilos (do inglês, *neutrophil extracellular traps*) (Bowlin, 2022; Selders et al., 2017). Além disso, eles são importantes para realizar a fagocitose de bactérias, fungos e detritos celulares e para produzir citocinas e quimiocinas que permitem a migração posterior de outros leucócitos para o tecido inflamado, como os monócitos, que se diferenciam em macrófagos no tecido inflamado (Denning et al., 2019). Por cumprir estes papéis,

os neutrófilos podem ser decisivos para a perpetuação da resposta inflamatória, tanto que a apoptose dos neutrófilos é considerada um sinal inicial de que o quadro inflamatório iniciou a sua resolução (Chen et al., 2021; Fox et al., 2010). Entretanto, quando não há resolução da resposta inflamatória, a migração dos leucócitos e a produção dos mediadores pró-inflamatórios pode conduzir para uma condição crônica (Arulselvan et al., 2016a).

Dessa forma, tanto as alterações vasculares como o recrutamento de leucócitos são responsáveis pelos sinais clínicos clássicos da inflamação, principalmente nos momentos iniciais desta resposta: edema, vermelhidão, dor, calor e, em casos extremos, perda de função (Arulselvan et al., 2016b; Markiewski; Lambris, 2007; Soares et al., 2023).

Enquanto a resposta aguda está mais relacionada à imunidade inata, constituindo uma via que dura minutos ou dias (Markiewski; Lambris, 2007), o processo inflamatório crônico, comumente denominado fase crônica, é duradouro e apresenta predomínio de populações de células imunes, passando a incluir fenótipo mononuclear, como os macrófagos, e maior presença de linfócitos, envolvendo, assim, a imunidade adaptativa (Germolec et al., 2018b). Quando a condição inflamatória evolui para esse estágio, pode se tornar danosa aos tecidos biológicos, ocasionando ou sendo consequência de diversas doenças, o que representa impacto significativo aos sistemas de saúde em todo o mundo (Arulselvan et al., 2016b).

Neste aspecto, sabe-se que o processo inflamatório é causa e/ou consequência de várias enfermidades, tais como doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, doenças neurodegenerativas, dentre outras (Chavda; Feehan; Apostolopoulos, 2024; Germolec et al., 2018b). Estas doenças têm grande impacto na existência humana, sendo das principais causas de morte no mundo (Soares et al., 2023).

## **2.2 O papel da inflamação nas doenças neurodegenerativas**

As doenças neurodegenerativas são condições que afetam principalmente o sistema nervoso central, sendo consideradas as patologias neurológicas mais comuns associadas ao envelhecimento, acarretando significativos prejuízos sociais, econômicos e de saúde (Teleanu et al., 2022; Vejux, 2021). As doenças de

Alzheimer e de Parkinson, esclerose amiotrófica lateral e esclerose múltipla são exemplos de condições caracterizadas por degeneração gradual da capacidade cognitiva, motora ou sensorial, a depender da doença, devido às alterações neuronais que podem, em estágios avançados, levar ao óbito do paciente (Campbell, 2004). Em geral, são comorbidades de etiologia complexa e multifatorial, sendo que fatores genéticos e hábitos de vida têm significativa influência no desencadeamento destas (Kwon; Koh, 2020).

Inicialmente, as pesquisas sobre a temática abordavam aspectos macroscópicos, como a formação de agregados  $\beta$ -amiloides, emaranhados neurofibrilares e danos neuronais. Contudo, nas últimas décadas, é crescente o interesse do papel do sistema imune e da resposta inflamatória associada à ativação das células gliais, não apenas como fenômeno secundário de propagação das doenças neurodegenerativas, mas também como potencial agente inicializador (Zhang et al., 2023).

A neuroinflamação, a princípio, é um mecanismo de defesa do cérebro contra agentes danosos e auxilia o reparo celular (Kwon; Koh, 2020; Wyss-Coray; Mucke, 2002). Contudo, em condições crônicas, seja por fatores ambientais, genéticos ou outros, esse processo passa a desempenhar papel central no desenvolvimento de doenças cognitivas relacionadas à senescência, ao favorecer a progressão da neurodegeneração. Esta, por sua vez, pode ser definida como uma série de alterações que afetam as propriedades do sistema nervoso central, comprometendo, inicialmente, a função, estrutura ou sobrevivência neuronal (Ransohoff, 2016; Zhang et al., 2023).

A complexa constituição de células imunes do sistema nervoso central (SNC) é fundamental para a manutenção da homeostasia, mas também guarda relação direta com a inflamação e o processo de neurodegeneração. Zhang e colaboradores (2023), em artigo de revisão, demonstraram a importância da neuroinflamação no processo de neurodegeneração. Astrócitos e micróglia, constituintes da glia, têm importantes funções no equilíbrio e manutenção do SNC. A partir de estímulos aos seus receptores, estas células produzem uma série de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, mediadores lipídicos e óxido nítrico que modulam o microambiente neuronal e podem atrair mais células imunes ao local. Em curto período, este processo é benéfico e protege o SNC, por exemplo, de potenciais danos causados

por agentes exógenos. Contudo, ao longo do tempo, torna-se danoso aos neurônios, causando o processo de neurotoxicidade (Zhang et al., 2023).

Para compreender melhor as doenças neurodegenerativas, mecanismos moleculares complexos relacionados à agregação de proteínas neuronais têm sido amplamente estudados (Murakami; Ono, 2022a). Dentre estes, pode-se destacar a influência da proteína tau (essencial ao transporte axonal), cujo o acúmulo está associado ao desenvolvimento da neurodegeneração, sendo que os mecanismos tóxicos desta molécula não foram totalmente elucidados (Drummond et al., 2020). Outro componente importante é a proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), que a partir da sua agregação, com a formação de oligômeros amiloides, causa danos neuronais (Murakami; Ono, 2022b). Em conjunto, o aumento de oligômeros proteicos nas sinapses desregula a interação neurônio-glia, promovendo a ativação do complemento e subsequente processo de fagocitose microglial (Bartels; De Schepper; Hong, 2020). Ademais, proteínas Tau e  $A\beta$  e podem ser reconhecidas como DAMPs, ativando a via do inflamassoma NLRP3 e a consequente produção de  $IL-1\beta$ , contribuindo para a ativação da microglia e a neuroinflamação associada à doença de Alzheimer (Ma; Jiang; Zhou, 2024).

Ademais, o processo inflamatório de baixo grau, característico das doenças neurodegenerativas, desencadeia o rompimento da barreira endotelial do cérebro, proporcionando o aumento do processo inflamatório com o aumento substancial de citocinas, quimiocinas, diversos tipos celulares, dentre outros (Soares et al., 2023).

A limitação das terapias atuais das doenças neurodegenerativas, aliada ao conhecimento incompleto dos mecanismos moleculares subjacentes envolvidos apresentam-se como desafios para a ciência. Portanto, a prospecção de agentes anti-inflamatórios derivados de produtos naturais torna-se estratégica para o desenvolvimento de novas terapêuticas baseadas na inibição da neuroinflamação com vistas ao tratamento destas enfermidades.

### **2.3 O uso de produtos naturais no tratamento da inflamação**

Os produtos naturais apresentam grande utilidade no desenvolvimento de novos medicamentos (anti-infecciosos, anticancerígenos, antidiabéticos, etc.) e, conseqüentemente, em avanços significativos no tratamento de doenças humanas (Newman, 2022). Ressalta-se que a etnofarmacologia deu origem à medicina e ao conhecimento acumulado ao longo de milênios (Chopra; Dhingra, 2021).

Um fator que impulsiona este campo de estudo é o fato de muitos tratamentos convencionais apresentarem efeitos adversos importantes, como ocorre no caso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (Bindu; Mazumder; Bandyopadhyay, 2020) ou não serem suficientes para impedir a progressão de doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e de Alzheimer, focando principalmente nos sintomas (Passeri et al., 2022).

A importância dos produtos naturais no desenvolvimento de novos fármacos advém da sua composição química. Sementes, cascas, flores, óleos essenciais, entre outros, contêm, em sua composição, compostos biologicamente ativos. Destes, destacam-se os compostos fenólicos (oriundos do metabolismo secundário das plantas), que por sua vez, corresponde a extensa variedade de estruturas, as quais coincidem pela presença de pelo menos um anel aromático ligado a um ou mais grupos hidroxila, que vão desde substâncias mais simples, como os ácidos fenólicos, até mais complexas como, por exemplo, flavonoides, taninos e lignanas (De Araújo et al., 2021; Jimenez-Lopez et al., 2020). Devido também à presença de hidroxilas, são considerados excelentes antioxidantes e resultados mostram atividade anti-inflamatória de diversos flavonoides isolados, não só devido a atividade antioxidante, mas também por muitos deles modularem vias de sinalização inflamatória, como NF- $\kappa$ B e MAPKs (Escribano-Ferrer et al., 2019a).

Neste aspecto, vale destacar o potencial uso de resíduos produzidos durante a produção de alimentos, tais como cascas, sementes, bagaços, entre outros, que resultam da agricultura em larga escala, muito comum atualmente (Jimenez-Lopez et al., 2020). Estes apresentam compostos fenólicos que têm potencial para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, além de secundariamente fortalecer o desenvolvimento de uma agricultura circular e a bioeconomia sustentável (Jimenez-Lopez et al., 2020; Singh et al., 2020).

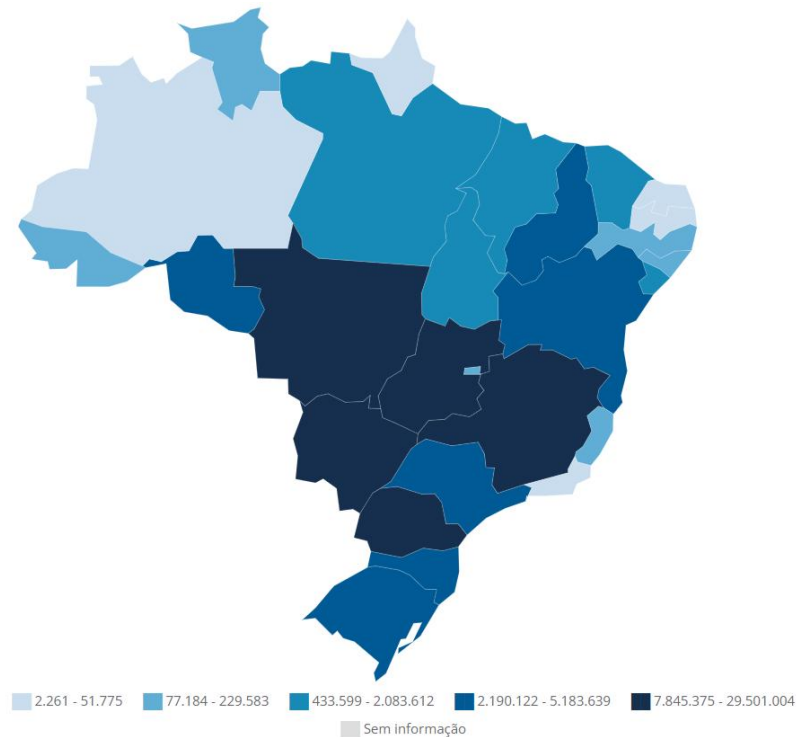
#### **2.4 Seda de milho (*Stigma maydis*): a importância do reaproveitamento de um subproduto**

O milho (*Zea mays* Linn.), pertencente à família *Graminaceae*, é produzido, consumido e cultivado em grande escala em todo o mundo, sendo considerado um dos cereais mais comuns do mundo e importante para a alimentação humana e animal (Da Hora et al., 2021; Hasanudin; Hashim; Mustafa, 2012; Wang et al., 2017).

Métricas dos anos de 2023 e 2024 mostram que o Brasil representou 10% da produção mundial, estando atrás apenas dos Estados Unidos (32%) e da China (23%), cujo total foi de 1,23 toneladas correspondente à produção global, conforme o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos - *U.S. Department of Agriculture*, USDA (Estados Unidos, 2024). Este cenário mundial é similar ao observado em anos anteriores, em que esses três países despontavam como principais produtores, como pode ser verificado nos relatórios da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura - *Food and Agriculture Organization* (Estados Unidos, 2024). Isso demonstra a importância econômica que gira em torno do cultivo deste cereal. Segundo dados da CONAB, a Companhia Nacional de Abastecimento, o Brasil tinha expectativa (atualmente alcançada) de produzir 299,27 milhões de toneladas na safra 2023/2024, sendo a segunda maior safra da história do país (Companhia Nacional de Abastecimento, 2024).

Em geral, a produção brasileira é bastante ampla, contudo, os estados das regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste despontam como grandes produtores e comercializadores de milho, como pode ser observado na figura 1, na qual é demonstrado o valor da produção de 2023 na escala de mil reais (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2025). Ainda segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), nesse mesmo ano a produção de milho rendeu 101,8 bilhões de reais (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2024).

**Figura 1-** Valor da produção de milho nos estados brasileiros.



Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2025).

Um aspecto importante a ser ressaltado, considerando essa elevada produção mundial, é a geração de subprodutos. O milho, durante seu processamento, gera resíduos, como cascas e estigmas, fontes de substâncias bioativas. Acrescido a isso, é crescente, em todo o mundo, a utilização de subprodutos derivados da alta demanda e da produção de alimentos, sendo que o reaproveitamento e a otimização do uso de alimentos estão se tornando importante aspecto da vida humana (Jiao et al., 2022).

A seda de milho (SM), também conhecida como “cabelo” ou “barba” do milho, é um resíduo comumente descartado durante o processamento do milho (Chaiittianan; Sutthanut; Rattanathongkom, 2017; Gulati et al., 2023; Hamzah; Safuan; Wan Ishak, 2021; Sarepoua et al., 2015), estando representado na figura 2. Botanicamente, caracteriza-se por ser composto por estigmas de flores femininas do milho, responsáveis pela captura do pólen. Quando polinizados, cada fio de estigma, que varia entre 10 e 20 cm de comprimento, gera um grão de milho (El-Ghorab; El-Massry; Shibamoto, 2007; Hasanudin; Hashim; Mustafa, 2012; Sabiu; O’Neill; Ashafa, 2016b; Saheed et al., 2015).

**Figura 2** - Plantio de milho do Campus Rural da UFS.



**Fonte:** Próprio autor.

Inicialmente, os fios sedosos que emergem da espiga são claros, variando de branco a amarelo-esverdeado ou verde-claro e no decorrer da senescência, a cor altera consideravelmente, de rosa, roxo ou avermelhado (dependendo da espécie do milho), figura 2, para marrom escuro (Sabiú; O'Neill; Ashafa, 2016b). Destaca-se que na sua forma madura (cor arroxeada ou avermelhada) apresenta maior teor de compostos bioativos e atividade antioxidante (Maksimović; Kovačević, 2003).

Tradicionalmente, em países como China, Estados Unidos, França e Turquia, a SM é utilizado como tratamento alternativo, principalmente na forma de infusão, nas desordens do trato urinário devido à alta concentração de potássio (Hasanudin; Hashim; Mustafa, 2012). Ressalta-se que a SM tem despertado vasto interesse em virtude do uso popular, composição química, o que tem aumentado significativamente, nas duas últimas décadas, pesquisas demonstrando o potencial uso terapêutico deste resíduo em enfermidades, tais como, nefrite, cálculos renais, obesidade, entre outras nas últimas duas décadas (Mihali et al., 2024). Ademais, há relatos de que este resíduo tem sido utilizado como chá ou como base para a produção de medicamentos (Sarepoua et al., 2015).

#### **2.4.1 Composição química da seda de milho**

Muito resíduos vegetais podem ser considerados fontes de compostos bioativos, que podem trazer benefícios à saúde (Kaur; Panesar; Chopra, 2023;

Machado et al., 2024; Soares; Oliveira, 2022). Nesse direcionamento, tem sido crescente o interesse por compostos bioativos presentes na SM, incluindo a busca por otimizar o processo de extração desses componentes (Aourabi; Sfaira; Mahjoubi, 2020).

Desse modo, a SM apresenta composição química variável, de acordo com características como a variedade do milho e as condições ambientais. Além de sua composição básica de macronutrientes (carboidratos, proteínas, lipídios e fibras) e minerais, a SM apresenta compostos fitoquímicos, tais como ácidos fenólicos, taninos, saponinas, alcaloides, antocianinas, carotenoides, esteróis, dentre vários outros, com possíveis benefícios à saúde (Singh et al., 2023)

A Tabela 1 apresenta breve resumo da literatura científica acerca dos constituintes identificados ou citados em sedas de milho em diferentes estudos.

**Tabela 1** - Principais classes de compostos identificados em seda de milho.

<b>Principais classes de compostos identificados</b>	<b>Referências</b>
C-glicosídeos	(Lee et al., 2017, 2014; Leri et al., 2020a)
Polissacarídeos diversos	(Guo et al., 2019)
Ácidos fenólicos, flavonoides e estibenos	(Foss; Przybyłowicz; Sawicki, 2022; Peng; Zhang; Zhou, 2016)
Peptídeos	(Ong et al., 2021)
Terpenos	(El-Ghorab; El-Massry; Shibamoto, 2007)

#### **2.4.2 O uso da seda de milho como agente anti-inflamatório**

A SM é consumida na forma de chá há muito tempo como meio alternativo para o tratamento de diversas doenças. O primeiro registro de uso medicinal remonta à Dinastia Ming, na China, pelo fisiologista Lan Mao (Shi et al., 2019). Atualmente, produtos como chás e cápsulas têm sido desenvolvidos a partir de estigmas de *Zea mays*, principalmente com o intuito de reduzir a pressão arterial e minimizar quadros de infecção urinária (Chaiittianan; Sutthanut; Rattanathongkom, 2017).

Diversos estudos têm reportado o potencial efeito anti-inflamatório da SM em vários modelos *in vivo* e *in vitro*. Wang et al. (2012), em modelo de inflamação da pleura induzida por carragenina, observaram que o extrato aquoso de SM (doses de 1, 2 e 4 g/kg) reduziu o volume do exsudato, a infiltração de leucócitos, as citocinas

pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17) e a ativação de NF- $\kappa$ B. Em estudo mais recente, o extrato aquoso da seda de milho foi testado nas doses de 125, 250 e 500 mg/kg frente ao modelo de edema de pata induzido por carragenina em ratos, sendo verificada redução no volume da pata (Tilaqza et al., 2024). Ademais, em estudo analisando as sedas de milho (doses de 10, 100 e 1000 mg/kg) em modelo de inflamação induzida por lipopolissacarídeos (LPS), foi verificado que houve redução de IL-1 $\beta$  e supressão da atividade de NF- $\kappa$ B (Ho et al., 2017).

Não obstante, mesmo com as evidências que apontam para as possibilidades de efeitos benéficos do uso dos estigmas de milho, é notória sua subutilização (Sabiu; O'Neill; Ashafa, 2016a), possivelmente por ser um subproduto ou em virtude da falta de conhecimento mais aprofundado de seus efeitos terapêuticos. Isso ressalta a importância de pesquisas que busquem analisar e, além disso, disseminar os potenciais benefícios do uso da SM, resultando em efeitos à saúde de populações e à economia de pequenos produtores, além de possibilitar a criação de novos produtos farmacêuticos com base na SM.

Um meio comum de utilização dos estigmas é na forma de infusões. O uso de tratamentos naturais, como chás, é uma alternativa amplamente utilizada, muitas vezes considerada mais segura e benéfica ao organismo. Contudo, torna-se relevante se atentar aos potenciais riscos associados ao uso de produtos naturais, sendo de suma importância que estudos avaliem a toxicidade. Na literatura, há diversos artigos que analisaram os possíveis efeitos tóxicos da seda de milho, demonstrando grande segurança no uso deste produto natural em ensaios agudos e crônicos em doses variando de 0,1 a doses altas como 20 g/kg (Ha et al., 2018; Saheed et al., 2015; Wang et al., 2011; Wans et al., 2021; Zhao et al., 2017). Esses trabalhos mostraram não haver efeito negativo no ganho de peso, parâmetros bioquímicos ou histológicos.

Por fim, o potencial uso da seda de milho para fins terapêuticos em condições inflamatórias, associado à segurança de uso atestada por estudos de toxicidade em animais, ressalta a possibilidade de utilizar este produto natural no tratamento de uma ampla variedade de doenças, relacionadas direta ou indiretamente ao processo inflamatório agudo ou crônico.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Descrever a atividade neuroprotetora da seda do milho, por meio de uma revisão sistemática, e as atividades antioxidante e anti-inflamatória do extrato aquoso de seda de milho, por meio de um estudo experimental.

#### **3.2 Objetivos específicos**

A partir da revisão sistemática, tem-se por objetivos específicos:

- I. Realizar revisão sistemática sobre a atividade neuroprotetora da seda do milho em distintos modelos pré-clínicos;
- II. Identificar possíveis compostos isolados e mecanismos relacionados à atividade neuroprotetora da seda do milho;

A partir do extrato aquoso da seda de milho (EAqSM), tem-se por objetivos específicos do presente trabalho:

- III. Caracterizar quimicamente o EAqSM;
- IV. Avaliar a atividade antioxidante *in vitro*;
- V. Quantificar o teor de compostos bioativos;
- VI. Avaliar a citotoxicidade em fibroblastos L929;
- VII. Avaliar o efeito anti-inflamatório tópico em modelo murino de inflamação.

**CAPÍTULO I: NEUROPROTECTIVE EFFECT OF CORN SILK (*Zea Mays* L.) AND  
ITS ISOLATED COMPOUNDS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES: A REVIEW  
OF PRE-CLINICAL STUDIES**

Artigo publicado na *Natural Product Research*  
(<https://doi.org/10.1080/14786419.2025.2472274>)

## **Neuroprotective effect of corn silk (*Zea mays* L.) and its isolated compounds in neurodegenerative diseases: a systematic review of pre-clinical studies**

**Abstract:** Corn silk (CS), largely known as *Stigma maydis*, has long been used in traditional medicine and beyond. Some previous studies suggested that CS contains bioactive compounds of interest to treat neurodegenerative diseases. We systematically evaluated the scientific evidence from pre-clinical studies concerning the neuroprotective effect of CS and the compounds found in this plant. We included 20 studies in our analysis out of the 227 studies identified (until January 2024). *In vitro*, results indicate the beneficial effects of the administration of CS extracts or isolated compounds, such as isoorientin (ISO), by inhibiting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes, oxidative stress, cytotoxicity, and other mechanisms related to neuronal damage. Four *in vivo* studies also demonstrated the beneficial effects of ISO, although we detected a considerable risk of bias. CS and its isolated compounds (mainly ISO and maysin) protect against neurodegenerative diseases by interfering with mechanisms such as apoptosis, cellular interactions, and oxidative stress.

**Keywords:** maize; neuroprotection; antioxidant; neurodegenerative diseases; *in vitro* study.

### **1 Introduction**

Corn silk (CS), also referred to as *Stigma maydis*, is an herbaceous product derived from corn (*Zea mays* L., Poaceae family), a plant cultivated worldwide, and has been used for years in many countries such as China, France, Korea, Turkey, the USA, and France, to treat a variety of clinical conditions (Hasanudin et al., 2012; Jeong et al., 2017). CS contains relevant amounts of bioactive compounds, mainly flavonoids, and terpenes, which possess elevated antioxidant activity (Hasanudin et al., 2012; Song et al., 2020). It was reported that different extracts produce antioxidant and anti-inflammatory actions, with potential use in oxidative-based diseases (Peng et al., 2015; Jeong et al., 2017). Moreover, CS has diuretic, kaliuretic, hypoglycemic, antidepressant, anti-fatigue, antihyperlipidemic, antidiabetic, antitumor, nephroprotective, and hepatoprotective effects (Hasanudin et al., 2012).

Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and Huntington's disease are examples of a diverse group of diseases involving the dysfunction and loss of neurons with significant importance in oxidative stress, resulting in cognitive and functional loss (Pohl and Lin, 2018). These neurodegenerative diseases are important contributors to premature mortality and a leading cause of temporary or permanent disability among survivors (Deuschl et al., 2020). Currently, only a limited number of drugs are approved for treating neurodegenerative conditions, and these primarily provide short-term relief of cognitive symptoms. There is an urgent need for new agents with more effective neuroprotective properties (Jeremic et al., 2021). It is known that bioactive compounds can act in several neuroprotective mechanisms, including inhibition of apoptosis, combating free radicals, antioxidant activity, mitogenesis, and several mechanisms of neuronal plasticity (Arias-Sánchez et al., 2023).

A previous study verified that extracts of CS have a potential neuroprotective effect (Kan et al., 2012), and recent review studies have discussed the benefits associated with corn products (Kim et al., 2023; Zhang et al., |2023). However, no in-depth discussion of the neuroprotective effects of corn silk has been conducted. Therefore, we aimed to conduct a systematic review of pre-clinical studies evaluating the possible neuroprotective effects of CS and its compounds.

## **2 Results and discussion**

### **2.1 Search Results**

A flowchart protocol illustrating the progressive study selection at each stage is shown in Figure 1. In the search for titles and abstracts, covering until January 2023, 308 articles were identified: 99 from Science Direct, 47 from CINAHL (EBSCO), 69 from the Web of Science, 77 from PubMed, and 16 from Google Scholar. After preliminary analysis, 81 duplicate articles were removed, leaving 227 articles. Analysis of titles and abstracts revealed that 21 articles were within the scope of the review; however, one article was not fully available. Twenty articles were included in the study. No articles of interest were found in the reference lists of the selected articles. The CK calculation showed almost perfect agreement between the raters ( $k = 0.94$ ), with 99.12% agreement.

**Figure 1:** Flow chart of the search and publication selection.

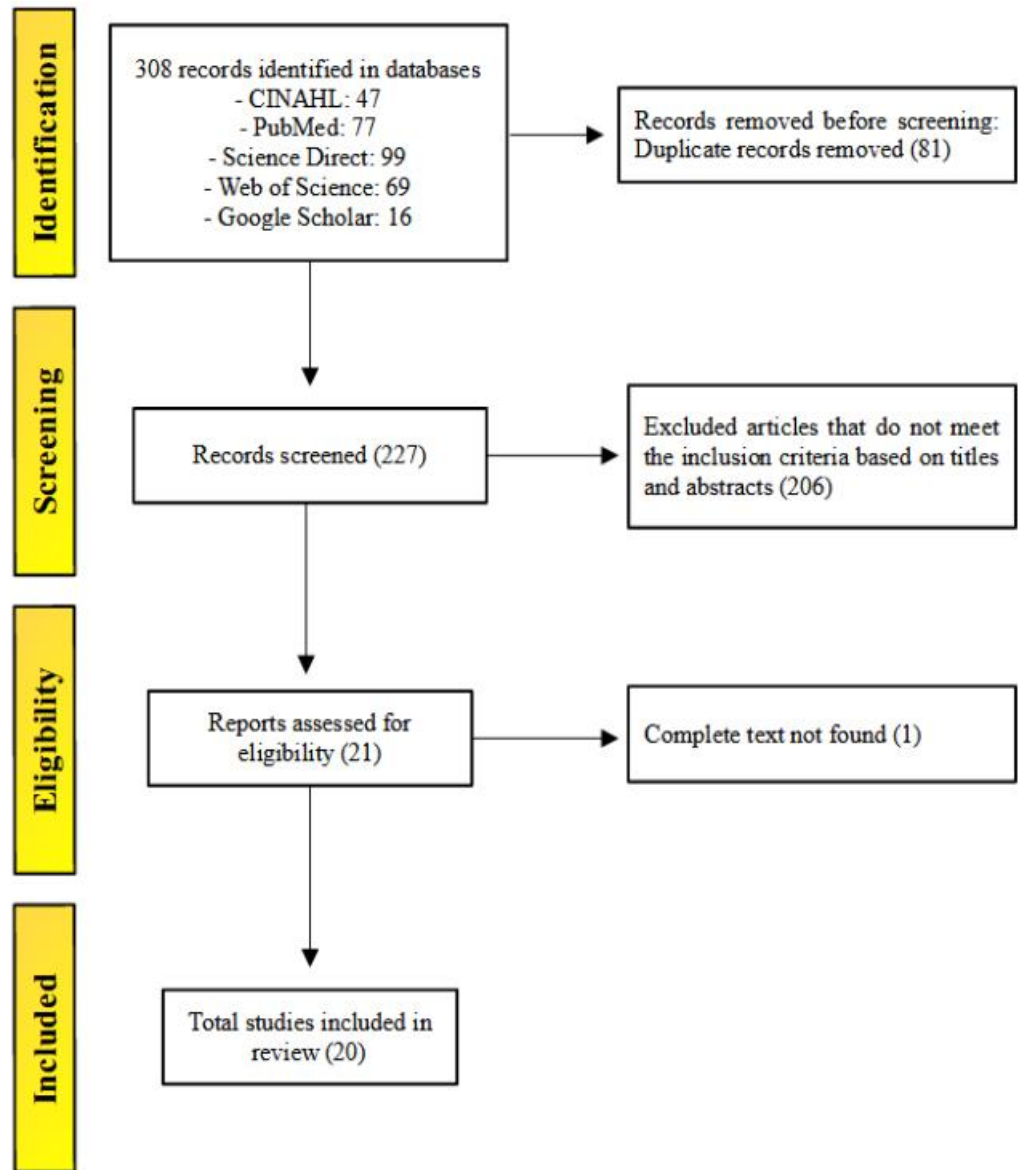


Table 1 shows detailed information on the analyzed studies. Most of the studies were conducted in vitro (17/20) and a few in vivo (4/20). One study performed both in vitro and in vivo experiments. The use of SH-SY5Y neuroblastoma cells (11/20) stood out in the in vitro models, but SK-N-MC cells (Choi et al., 2014) and BV2 microglial cells (Kim et al., 2021; Yuan et al., 2014b) was also observed.

**Table 1:** Characteristics of the studies and main results found.

Studies	Utilized models	Treatments	Concentrations or doses used	Main findings
Conforti et al. (2009)	Activity of AChE and BChE	Isoorientin (isolated from <i>Iris pseudopumila</i> Tineo)	10 – 100 $\mu$ M	Isoorientin inhibited AChE and BChE activities: IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) 26.8 $\pm$ 0.8 and 31.5 $\pm$ 0.7, respectively
Kan et al. (2012)	Activity of AChE, BChE, and tyrosinase	corn silk extracts from four corn varieties	50, 100, and 200 $\mu$ g/ml	Corn silk extracts showed high percentages of AChE inhibition. Few extracts showed an inhibitory effect on BChE. Only the extracts of <i>Z. mays</i> var. <i>saccharata</i> exerted inhibition against tyrosinase at 100 $\mu$ g/mL.
Choi Det al. (2014)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -stimulate SK-N-MC cells	Maysin (93%; purified from methanolic extract)	5 – 50 $\mu$ g/ml	Maysin decreased H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced cytotoxicity, oxidative stress, cleaved poly-ADP-ribose polymerase expression, apoptosis, and DNA fragmentation, as well as increased antioxidant enzyme activity.
Choi JS et al. (2014)	Activity of AChE, BChE, and $\beta$ -site amyloid precursor cleaving enzyme 1	Isoorientin	No clear information on the concentration range tested.	IC <sub>50</sub> values for the inhibition of AChE, BChE, and $\beta$ -site amyloid precursor cleaving enzyme 1, respectively: 29.48, 11.33, and 20.88 $\mu$ M.

Liang et al. (2022)	A $\beta$ -stimulated SY5Y cells	SH-	Isolated compounds and extracts of corn silk	1.75, 7, 28, 112, and 448 $\mu$ M	Isoorientin inhibits GSK3 $\beta$ (185 $\mu$ M), to a greater extent than 3-methoxymaysin (288 $\mu$ M), but it does not inhibit cyclin-dependent kinase 5/subunit p25 (IC <sub>50</sub> > 15 mM). It also reduced A $\beta$ -induced tau phosphorylation and exerted neuroprotection against A $\beta$ -induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells.
Yuan et al. (2014a)	Lipopolysaccharide (LPS)-induced pro-inflammatory responses in BV-2 microglia	pro-	Commercial Isoorientin (Forever Biotechnology, Ltd.)	1, 10, and 20 $\mu$ M	Isoorientin (10 $\mu$ M) impaired LPS-induced loss of cell viability, reduced nitrite, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , reduction of NF- $\kappa$ B protein expression in the nucleus after 24 h, and maintenance of normal levels in cytosol.
Qi et al. (2018a)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced damage to SH-SY5Y cells		Isolated compounds of cornsilk	25, 50, and 100 $\mu$ M	4 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-ent-kaur-15(16)-en-17-oic acid reduced H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced cytotoxicity, apoptosis and DNA fragmentation. The other four compounds showed cytoprotective activity.
Qi et al. (2018b)	A $\beta$ peptide aggregation assay and H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced damage to SH-SY5Y cells		Isolated sesquiterpenes of corn silk	25, 50, and 100 $\mu$ M	Stigmene A showed the highest percentage of inhibition of A $\beta$ peptide aggregation. Stigmenes E and F slightly increased cell viability in H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced damage.

Rasool et al. (2018)	Intraventricular colchicine-induced Alzheimer's disease-like symptoms in Sprague Dawley rats	Commercial isoorientin (Sigma Chemicals)	100 mg/kg	Isoorientin reduced oxidative stress (malondialdehyde, and isoprostane-2 $\alpha$ ) and other markers (TNF- $\alpha$ , COX-2, metalloproteinase-8, and AChE) compared to the non-treated group.
Ko et al. (2019)	Scopolamine-induced memory impairments in CD-1 mice	Commercial isoorientin (Extrasynthese)	2.5, 5, and 10 mg/kg	Isoorientin (mainly 5 and 10 mg/kg) inhibited scopolamine-induced cognitive impairment. Doses of 5 and 10 mg/kg reduced MDA levels, elevated SOD levels and inhibited AChE activity, and increased p-CREB and BDNF levels (in the hippocampus and frontal cortex).
Song et al. (2020)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced damage to SH-SY5Y cells	Isolated terpenoids of corn silk	12.5, 25, and 50 $\mu$ M	Stigmane B increased the expression of antioxidant enzymes, cell viability, and Nrf2 expression, and reduced malondialdehyde and oxidative stress.
Zhou et al. (2021)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced damage to SH-SY5Y cells	Isolated sesquiterpenes of corn silk	12.5, 25, and 50 $\mu$ M	Stigmene H and zealexin A3 exhibited moderate neuroprotective activity at 50 $\mu$ M.
Leri et al. (2020)	Synuclein-induced damage to SH-SY5Y cells	Maysin (purified from corn silk)	5 $\mu$ M	Maysin decreased synuclein oligomers or fibrils-induced cytotoxicity, reactive oxygen species production, and the interaction between synuclein oligomers and cell membrane with less efficiency for interaction with synuclein fibrils. In addition, maysin triggered the autophagic process.

Ma et al. (2020)	6-hydroxidopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells	Commercial isoorientin (Biotech)	5, 10, and 20 $\mu$ M	Isoorientin impaired 6-hydroxidopamine-induced loss of cell viability and increase of apoptosis and mitochondrial membrane potential. The protective effects of isoorientin in cells exposed to 6-hydroxidopamine were mediated both by AMP-activated protein kinase/AKT phosphorylation and antioxidant signaling mediated by the Nrf2 pathway.
Tan et al. (2021)	Transgenic Alzheimer's disease model in male mice (APP/PS1) and A $\beta$ -induced neuroinflammation in SH-SY5Y cells	Commercial isoorientin (97%, Aldlab Chemicals)	25 and 50 mg/kg	Isoorientin reduced the expression of pGSK-3 $\beta$ , p-Tau subunits, levels of A $\beta$ 42 and amyloid plaque deposition in the cortex and hippocampus. It also decreased the expression of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , COX-2, and markers of microglia activation in the brains. In SH-SY5Y cells, isoorientin suppressed the activation of the NF- $\kappa$ B pathway. Besides, isoorientin diminished the spatial learning and memory deficits of mice and the long-term potentiation deficits in hippocampal slices
Kim et al. (2021)	A $\beta$ -induced neuroinflammation in BV2 microglial cells	Isolated isoorientin from <i>Polygonum orientale</i> L.	10 and 20 $\mu$ M	Isoorientin impaired A $\beta$ -induced loss of cell viability and A $\beta$ -induced alterations in nitrite and ROS production, TNF- $\alpha$ , IL-6, iNOS, COX-2, p-i $\kappa$ B $\alpha$ , p-NF- $\kappa$ B, BAX, Bcl-2 and cleaved-caspase 3, 9 and poly-ADP ribose polymerase.

Zhang et al. (2022)	Transgenic Alzheimer's disease model in male mice (APP/PS1)	Oral administration of commercial isoorientin (Aldlab Chemicals)	20, and 50 mg/kg	Isoorientin reduced the expression and aggregation of A $\beta$ 42, expression of p-Tau, p-GSK3 $\beta$ /GSK3 $\beta$ , p-I $\kappa$ B $\alpha$ , p-p65, COX-2, and iNOS. It also reduced TNF- $\alpha$ and IL-6, and increase IL-4 and IL-10 levels in the cortex and hippocampus. In the colon, liver, cortex, and hippocampus, it increased glutathione levels and activity of glutathione peroxidase and superoxide dismutase, as well as reduced malondialdehyde concentration. Isoorientin treatment also affected the fecal microbiota.
Zhou et al. (2021)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced damage to SH-SY5Y cells	Isolated compounds of corn silk	12.5, 25, and 50 $\mu$ M	3-O-lauroylloliolide, a new monoterpene-lactone, slightly decreased H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced cytotoxicity.
Brasil et al. (2022)	Chlorpyrifos-induced damage to SH-SY5Y cells	Commercial isoorientin (Sigma Chemical Co.)	1-20 $\mu$ M	Isoorientin impaired chlorpyrifos-increased malondialdehyde, carbonyl, and 3-nitrotyrosine levels in mitochondrial membranes and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ and NF- $\kappa$ B levels as well it prevented mitochondrial dysfunction and loss of cell viability. All these effects were mediated by heme oxygenase-1. Silencing the Nrf2 gene impaired the effects of Isoorientin on heme oxygenase-1 activity, mitochondrial dysfunction, and cell viability.

Brasil et al. (2023)	Dicarbonyl methylglyoxal-induced damage to SH-SY5Y cells	Commercial isoorientin (Sigma Chemical Co.)	1-20 $\mu$ M	Isoorientin impaired dicarbonyl methylglyoxal-increased malondialdehyde, carbonyl, 3-nitrotyrosine, superoxide anion, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , and nitric oxide levels in mitochondrial membranes. It also prevented mitochondrial dysfunction and loss of cell viability and increased glutathione levels. All effects of isoorientin were reversed by the inhibition of the synthesis of glutathione.
----------------------	--	---	--------------	--

---

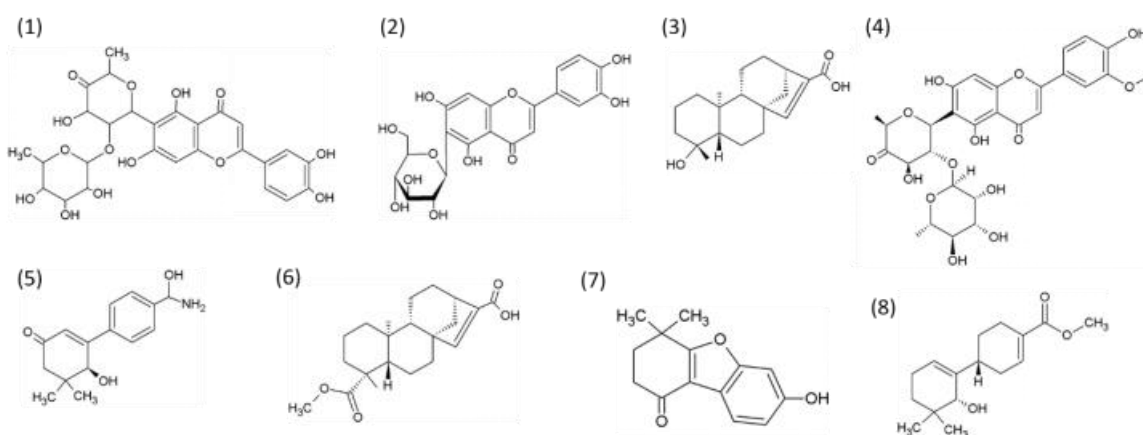
A $\beta$ : amiloid- $\beta$  peptide; AChE: acetylcholinesterase; BAX: Bcl-2 associated protein X; Bcl-2: B-cell lymphoma protein 2; BChE: butrylcholinesterase; COX-2: cyclo-oxygenase 2; GSK3 $\beta$ : glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: hydrogen peroxide;  $\text{i}\kappa\text{B}\alpha$ :  $\text{i}\kappa\text{B}$  kinase- $\alpha$ ; IL: interleukin; iNOS: inducible nitric oxide synthase; NF- $\kappa\text{B}$ : nuclear factor- $\kappa\text{B}$ ; Nrf2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2; p-: phosphorylated protein; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ .

These studies showed that the stimulation of cellular damage with inducers is correlated with the pathophysiology of neurodegenerative diseases. Hydrogen peroxide, a reactive oxygen species (ROS), was the primary stress inducer used, as it can cause cellular damage and play a role in the onset and progression of neurodegenerative diseases (Lee et al., 2021). However, other studies have used  $\beta$ -amyloid peptide (A $\beta$ ) (Liang et al., 2016; Qi et al., 2018b; Kim et al., 2021; Tan et al., 2021) or  $\alpha$ -synuclein as the stimulus to induce cell damage (Wong and Krainc, 2017).

Other studies have evaluated the effects of interventions on cholinesterase activity (Conforti et al., 2009; Choi JS et al., 2014; Kan et al., 2012), considering that cholinesterase inhibitors are clinically used to treat symptoms of AD (Khoury et al., 2018). Furthermore, four studies analyzed the potential neuroprotective effects in animal models (Rasool et al., 2018; Ko et al., 2019; Tan et al., 2021; Zhang et al., 2022).

Although Kan et al. (2012) tested crude extracts of CS starting with concentrations of 5 up to 200 mg/ml, 90% of the studies used varied concentrations of isolated compounds present in CS, especially isoorientin (ISO, 50%), maysin (MAY 10%), and various terpenoid compounds. The structures of the main compounds evaluated in these studies are shown in Figure 2.

**Figure 2:** Structures of compounds present in the studies.

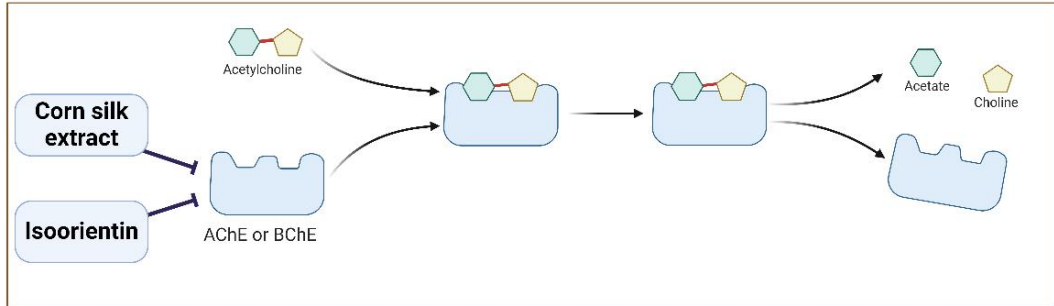


(1) maysin, (2) isoorientin, (3) 4a-hydroxy-19-nor-ent-kaur-15(16)-en-17-oic acid, (4) 3'-methoxymaysin, (5) Stigmane A, (6) Stigmane B, (7) Stigmane H, (8) Zealexin A3.

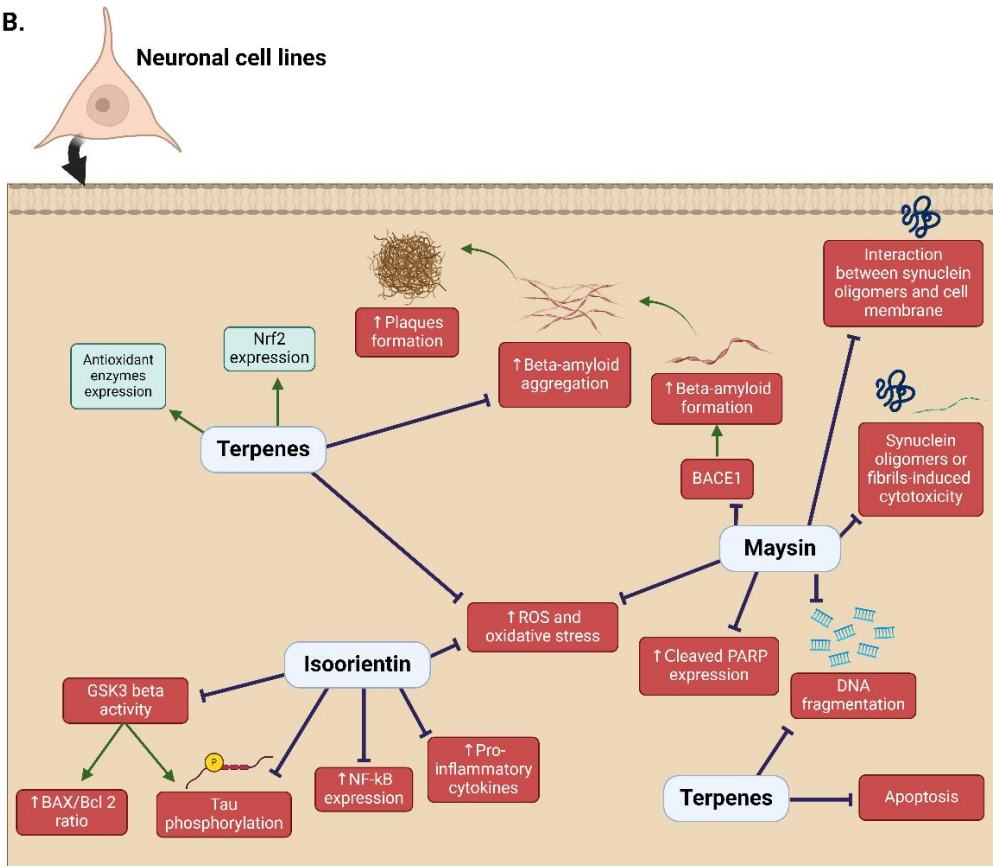
In animal models, the doses ranged from 10 to 200 mg/kg. A variety of mechanisms were investigated in the studies selected, which demonstrated the involvement of many pathways in the protective effects of CS or its isolated compounds (Figure 3).

**Figure 3:** Mechanisms involved in neuroprotective effects of extracts or isolated substances from corn silk.

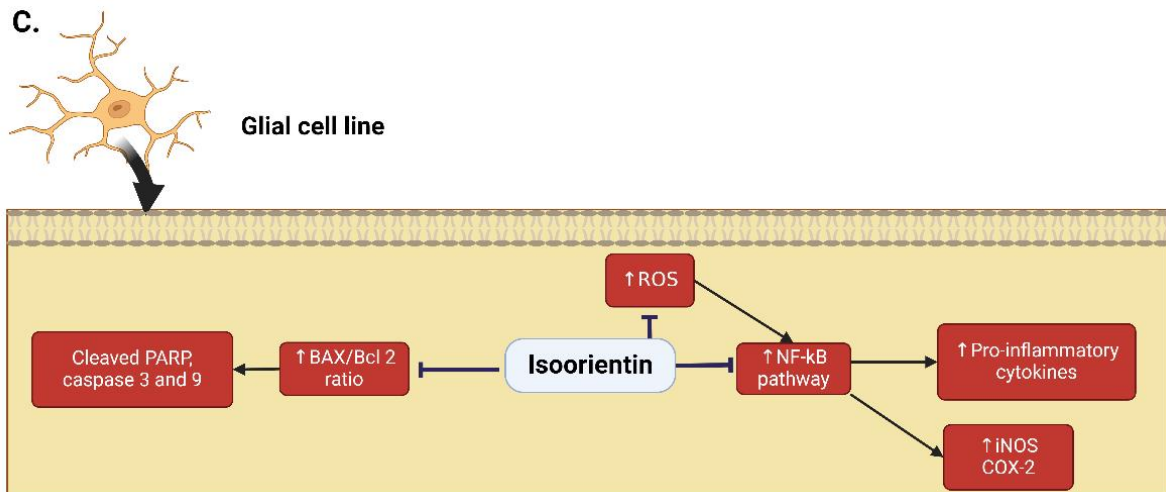
**A. Enzymatic inhibition**



**B. Neuronal cell lines**



**C. Glial cell line**



Enzymatic inhibition of cholinesterases (A), effects on neuronal intracellular pathways (B), and effects on glial cells (C). AchE: acetylcholinesterase; BACE1: beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1; BchE: butylcholinesterase; GSK3: glycogen synthase kinase-3; NF- $\kappa$ B: nuclear factor- $\kappa$ B; Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; PARP: poly ADP-ribose polymerase; ROS: reactive oxygen species.

## **2.2 In Vitro Studies**

In vitro research offers foundational evidence to inform clinical decision-making (Hooijmans et al., 2014; Elshafay et al., 2019). Within this framework, it is well established that the cholinergic system is disrupted in Alzheimer's disease (AD), with primary therapies focusing on acetylcholinesterase (AchE) and butyrylcholinesterase (BchE) inhibitors (Khoury et al., 2018). Building on this, Kan et al. (2012) conducted the first study on the neuroprotective potential of corn silk extracts, demonstrating AchE inhibition rates ranging from 25.45% to 96.69%, depending on the concentration tested. Among the varieties examined, the *intendata* variety exhibited the highest activity, surpassing the *everta*, *indurate*, and *accharate* varieties of maize silk. The effects observed for corn silk extracts were attributed to the flavonoid content and antioxidant activity detected in the analyzed extracts. Furthermore, other authors have observed a high percentage of cholinesterase inhibition by ISO, a compound present in CS (Choi JS et al., 2014; Conforti et al., 2009).

Other pathophysiological mechanisms have been described as relevant to neurodegenerative diseases. Thus, proteins like  $\beta$ -amyloid and  $\alpha$ -synuclein were related to intracellular processes such as apoptosis in neurons and the participation of oxidative stress and glial cells have gained attention in the search for new compounds to treat these diseases (Qi, et al., 2018b; Ko et al., 2019; Leri et al., 2020; Kim et al., 2021).

Oxidative stress is recognized as a factor that can lead to neuronal death and contribute to neurodegenerative diseases (Angelova and Abramov, 2018). Phenolic compounds, like flavones and terpenoids, presented in CS are known for their antioxidant properties (Limmatvapirat et al., 2020).

MAY and ISO are examples of 6-C-glycosylflavones found in corn silk. They possess antioxidant activity by directly scavenging ROS or increasing the activity of antioxidant enzyme content (Sánchez-Marzo et al., 2020; Wójciak et al., 2022). MAY

showed ROS-lowering effects after the stimulation of SH-SY5Y cells by  $\alpha$ -synuclein (Leri et al., 2020) and  $H_2O_2$  (Choi D et al., 2014).

In the case of ISO, Brasil et al. (2023) showed that it reduced ROS levels and increased glutathione levels in the membranes of SH-SY5Y cells mitochondria induced by dicarbonyl methylglyoxal, a cellular pro-oxidant that contributes to aging and metabolic diseases (Rabbani & Thornalley, 2015). They also showed that GSH inhibition impaired the beneficial effects of ISO (Brasil et al., 2023).

ISO also inhibits oxidative damage in the mitochondrial membranes of SH-SY5Y cells induced by chlorpyrifos (Brasil et al., 2022), a food and environmental contaminant that can increase ROS and reactive nitrogen species production, causing the death of dopaminergic cells (Ki et al., 2013). It was shown that ISO actions are associated with the heme oxygenase-1/Nrf2 pathway (Ma et al., 2020; Brasil et al., 2022). Nrf2 is an intracellular factor widely recognized as a regulator of antioxidant protein expression, leading to the gene expression of various targets involved in detoxification and antioxidant defense (Yu and Xiao, 2021), such as heme oxygenase 1.

In addition to flavones, terpenoids appear to be important neuroprotective components of cork silk. Song and colleagues found that terpenoids isolated from CS, such as "Stigmene B", reduced lipid peroxidation and increased antioxidant enzymes expression in  $H_2O_2$ -stimulated SH-SY5Y cells, and these effects were associated with the increase in the Nrf2 expression (Song et al., 2020).

The antioxidant effects observed for the compounds found in CS may contribute to the impairment of cell death induced by cell stressors. In this context, we identified many studies that demonstrated a reduction in cytotoxicity after treatment with MAY (Choi et al., 2014; Leri et al., 2020) and ISO (Liang et al., 2016; Ma et al., 2020; Kim et al., 2021; Brasil et al., 2022; 2023). Other studies showed a similar effect for the terpenoid compounds stigmene E and F (Qi et al., 2018b), 4 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-ent-kaur-15(16)-en-17-oic acid (Qi, et al., 2018a), stigmene B (Song et al., 2020), stigmene H, and zealexin A3 (Zhou et al., 2020), and 3-O-lauroyllololide, a monoterpene-lactone (Zhou et al., 2021). However, it is noteworthy that most terpenoid studies showed only a moderate reversal of the cellular damage induced by  $H_2O_2$  (200  $\mu$ M), which can also be attributed to different experimental conditions.

Liang et al. (2022) analyzed the potential neuroprotective actions of ISO and 3-methoxymaysin isolated from CS using a model of damage induced by A $\beta$  and observed that ISO reduced A $\beta$ -induced cytotoxicity. They evaluated the inhibition of glycogen synthase kinases-3 (GSK3- $\beta$ ) and found an IC<sub>50</sub> of 185  $\mu$ M for ISO and 288  $\mu$ M for 3-methoxymaysin. GSK3 are serine-threonine kinases that regulate several cellular pathways, including some in the neurodegeneration process (Lauretti et al., 2020). The GSK-3 $\beta$  isoform is the most prevalent in the central nervous system, and its expression levels increase with age (Lee et al., 2006). Its overactivation was shown in the cerebral tissue of people with AD, supporting its role in the pathology of this disease (Leroy et al., 2007). Accordingly, Liang et al. (2016) found reduced tau phosphorylation after a neuronal cell lineage was treated with ISO.

Choi et al. (2014) verified that MAY reduces H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cytotoxicity and significantly inhibits the cleavage of poly ADP-ribose polymerase (PARP) and fragmentation of DNA. DNA repair is blocked by the cleavage of PARP during apoptosis and is a cell death marker (Boulares et al., 1999). Thus, these data reinforce the idea that MAY can prevent DNA damage. Leri and collaborators further analyzed the protective effect of MAY against  $\alpha$ -synuclein oligomers (Leri et al., 2020). They found that this compound (at 5  $\mu$ M concentration) inhibited the  $\alpha$ -synuclein oligomers and cytoplasmic membrane interaction in SH-SY5Y cells. However, it is less efficient in inducing  $\alpha$ -synuclein fibrils. They also reported that MAY treatment diminished the levels of ribosomal protein S6, augmented the LC3-II/I ratio, and diminished p62 expression, indicating autophagosome formation. These findings demonstrate that MAY may trigger autophagy pathways, which are important for the fight against  $\alpha$ -synuclein accumulation (Leri et al., 2020).

Brasil and colleagues (2022) stimulated a neuronal lineage of cells, SH-SY5Y cells, with chlorpyrifos and found that ISO reduced the nuclear factor (NF)- $\kappa$ B and the consequent production of inflammatory cytokines (tumoral necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ ), along with the beneficial effects on neurotoxicity and oxidative stress mentioned above.

The role of glial cells has also been investigated in the studies selected. Kim and colleagues (2021) found that ISO not only impaired A $\beta$ -induced loss of BV2 microglial cells viability but also reduced A $\beta$ -induced nitrite production, cytokine production (TNF- $\alpha$  and IL-6), and the expression of inducible nitric oxide synthase

(iNOS), and cyclooxygenase (COX)-2 enzymes. These effects were related to the reduction in the phosphorylation of I $\kappa$ B, which in turn led to the decrease in the translocation of NF- $\kappa$ B to the nucleus. In another study, in which BV2 cells were used, it was observed that ISO could reduce TNF- $\alpha$ , nitrite, IL-1 $\beta$ , and expression of NF- $\kappa$ B in the nucleus (Yuan et al., 2014b). Thus, these studies are in line with recent evidence that neuroinflammation needs to be considered a relevant target for developing new treatments for neurodegenerative diseases, and ISO may affect this process, mainly by interfering with the NF- $\kappa$ B pathway and the resulting nitric oxide and cytokine production. However, other pathways certainly contribute to these effects and require further investigation.

### **2.3 *In vivo studies***

To expand *in vitro* findings and propose potential benefits for humans we need to develop *in vivo* studies. Four studies analyzed the neuroprotective effects of ISO in varying doses in models of scopolamine-induced impairment of cognitive function in mice (Ko et al., 2019), colchicine-induced AD model in rats (Rasool et al., 2018) or an APP/PS1 transgenic mouse model, which is commonly used to test pharmacological interventions against AD (Tan et al., 2021; Zhang et al., 2022), as shown in Table 1.

All articles analyzed markers related to inflammation and oxidative stress. The results demonstrated that doses between 10 and 100 mg/kg of ISO effectively reduced TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , MDA, isoprostane-2 $\alpha$ , and activation of the NF- $\kappa$ B pathway. Furthermore, these results demonstrate increased IL-4, IL-10, and antioxidant enzyme levels (Rasool et al., 2018; Ko et al., 2019; Tan et al., 2021; Zhang et al., 2022). Treatment with ISO inhibited COX-2, metalloproteinase-8, AChE, and iNOS expression. Another important aspect is the reduction in the expression and aggregation of key proteins in neurodegenerative diseases, as observed by the effect on A $\beta$ 42, the expression of p-Tau, p-GSK3 $\beta$ /GSK3 $\beta$ , p-I $\kappa$ B and p-p65 (Tan et al., 2021; Zhang et al., 2022). In addition, behavioral aspects were analyzed in two studies by observing a reduction in memory deficit induced in animals treated with ISO (Ko et al., 2019; Tan et al., 2021). In addition, one study showed that the effects of ISO were accompanied by beneficial alterations in mice's oral and gut microbiota (Zhang et al., 2022).

These *in vivo* observations align with *in vitro* data, demonstrating that ISO holds significant potential as a treatment for neurodegenerative diseases. Altogether, these

studies highlight ISO's promise as a neuroprotective agent, particularly by its ability to modulate pathological events, such as neuroinflammation and oxidative stress mainly by interacting with the NF- $\kappa$ B, GSK3- $\beta$ , and Nrf2 pathways. These effects might complement the mechanisms of conventional treatments for neurodegenerative diseases, such as cholinesterase and glutamate receptor inhibition in Alzheimer's disease and drugs targeting dopaminergic transmission in Parkinson's disease (Angeloni & Vauzour, 2019; Arias-Sánchez et al., 2023).

We evaluated the risk of bias in animal studies (Figure 4) and found that all studies showed a low risk of baseline characteristics, reporting bias, and selective outcome reporting. Two studies (50%) showed a low risk related to incomplete outcome data (reporting bias). For three studies (75%), we identified a low risk for other biases. However, for the other six domains of the SYRCLE's tool, the risk of bias was unclear regarding sequence generation and caregiver blinding, random housing, allocation concealment, random outcome assessment, and outcome assessor blinding. This indicates that the studies lacked detailed information about how the animals were allocated into the groups and housed during the experiments, and whether the investigators were blinded to the group's identity while conducting the experiments or analyzing the results. The inadequate documentation of such information by authors, even though they have followed the recommendations, represents a common limitation of preclinical studies, as noted by others (Sandhu et al., 2022).

**Figure 4:** Risk of bias from included in vivo studies.



While this does not invalidate the findings, it may affect their reliability and reduce their potential for translation to clinical studies. Thus, additional well-designed studies are needed to further investigate the effects of CS and its isolated compounds on neurodegenerative disease models in animals, to allow the translation to clinical studies.

### 3 Experimental

We followed the PRISMA guidelines for systematic review (Page et al., 2021). We registered the review protocol on the PROSPERO platform (CRD42022324368).

We conducted a systematic literature search in January 2024 using MEDLINE/PubMed, Web of Science, Science Direct, CINAHL (EBSCO), and Google Scholar. Our search strategy was structured as a combination of ‘Problem’ (neurodegenerative diseases and correlated terms) AND ‘Intervention’ (corn silk and isolated compounds) terms (Table 2). The reference lists of all articles meeting the inclusion criteria were reviewed to identify additional eligible studies. No restrictions were applied regarding the publication year, language, or study location.

To meet the inclusion criteria for this review, the studies needed to be pre-clinical (*in vitro* and *in vivo* studies); to use corn silk or related isolated compounds (extracts or other derived products) as interventions compared with untreated or vehicle-treated control; to show clearly the corn silk’s or related compounds’ effects as unique interventions; to be peer-reviewed publications and full-length articles; and to evaluate the protective effects against neuronal damage, or the mechanisms involved in cell culture or neurodegenerative diseases induced in rodents.

**Table 2: Strategies of searches.**

Bases	Strategies
<b>PubMed</b>	("corn silk" OR "Stigma maydis" OR "Maydis stigma" OR "Zea mays hairs" OR "Maize silk" OR Isoorientin OR maysin OR Stigmane OR 3'-methoxymaysin OR 3-O-lauroyllololide OR "Zealexin A3") AND ("neurodegenerative diseases" [Mesh] OR neuro* OR Alzheimer OR Parkinson)
<b>Web of Science (all fields),</b>	("corn silk" OR "Stigma maydis" OR "Maydis stigma"

**CINAHL (EBSCO) and Google Scholar (200 first studies)** OR "Zea mays hairs" OR "Maize silk" OR Isoorientin OR maysin OR Stigmane OR 3'-methoxymaysin OR 3-O-lauroyllololide OR "Zealexin A3") AND (neuro\* OR Alzheimer OR Parkinson)

**Science Direct (Refined by: article type (Filter: Research articles))** (Stigmane OR Isoorientin OR "corn silk" OR "Stigma maydis" OR "Maize silk" OR "Maydis stigma") AND (neuro OR Alzheimer OR Parkinson)

---

Two authors (DAS and VBS) conducted the selection of eligible studies independently. Cohen's kappa coefficient (CK) was calculated to agree with reviewers (McHugh, 2012). Any divergence was evaluated by a third author (EAC). The following data were extracted: publication metrics (first author's surname and publication year), experimental model used, description of the intervention, and study outcomes and statistical analyses.

We adopted the SYRCLE's tool to analyze the risk of bias in the *in vivo* studies (Hooijmans et al., 2014). Two independent reviewers (DAS and VBS) assessed each study. For the domain "another risk of bias" we evaluated whether the study clearly stated the treatment with a vehicle for CS extract or the isolated compounds.

#### **4 Conclusions**

Current *in vitro* evidence points to a protective effect of isolated compounds or extracts of CS against neurodegenerative diseases. These effects are related to the modulation of cellular processes such as cell death, cellular interactions, and oxidative stress. These studies highlight some compounds, such as terpenoids, phenolic compounds, and glycoside flavones (MAY and ISO), as possible bioactive compounds with neuroprotective actions, with special emphasis on ISO.

#### **Acknowledgments**

We thank Fundação de Amparo à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC/SE) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for financial support.

## Disclosure statement

The authors reported no potential conflict of interest.

## 5 References

Angeloni C, Vauzour D. Natural Products and Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 7;20(22):5570. doi: 10.3390/ijms20225570. PMID: 31703472; PMCID: PMC6888611.

Angelova PR, Abramov AY. 2018. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett*. 592(5):692–702.

Arias-Sánchez RA, Torner L, Fenton Navarro B. Polyphenols and Neurodegenerative Diseases: Potential Effects and Mechanisms of Neuroprotection. *Molecules*. 2023 Jul 14;28(14):5415. doi: 10.3390/molecules28145415. PMID: 37513286; PMCID: PMC10385962.

Boulares AH, Yakovlev AG, Ivanova V, Stoica BA, Wang G, Iyer S, Smulson M. 1999. Role of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) cleavage in apoptosis. Caspase 3-resistant PARP mutant increases rates of apoptosis in transfected cells. *J Biol Chem*. 274(33):22932–22940.

Brasil FB, de Almeida FJS, Luckachaki MD, Dall'Oglio EL, de Oliveira MR. 2022. A pretreatment with isoorientin attenuates redox disruption, mitochondrial impairment, and inflammation caused by chlorpyrifos in a dopaminergic cell line: Involvement of the Nrf2/HO-1 Axis. *Neurotox Res*. 40(4):1043–1056.

Brasil FB, de Almeida FJS, Luckachaki MD, Dall'Oglio EL, de Oliveira MR. 2023. The C-glucosyl flavone isoorientin pretreatment attenuates the methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunction in the human neuroblastoma SH-SY5Y cells: role for the AMPK-PI3K/Akt/Nrf2/γ-GCL/GSH axis. *Metab Brain Dis*. 38(2):437–452.

Choi D, Kim S-L, Choi JW, Park YI. 2014. Neuroprotective effects of corn silk maysin via inhibition of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptotic cell death in SK-N-MC cells. *Life Sci*. 109(1):57–64.

Choi JS, Islam MdN, Ali MdY, Kim YM, Park HJ, Sohn HS, Jung HA. 2014. The effects of C-glycosylation of luteolin on its antioxidant, anti-Alzheimer's disease, anti-diabetic, and anti-inflammatory activities. *Arch Pharm Res.* 37(10):1354–1363.

Conforti F, Rigano D, Menichini F, Loizzo MR, Senatore F. 2009. Protection against neurodegenerative diseases of *Iris pseudopumila* extracts and their constituents. *Fitoterapia.* 80(1):62–67.

Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, Bassetti CL, Vos T, Feigin VL. 2020. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health.* 5(10):e551–e567.

Elshafay A, Omran ES, Abdelkhalek M, El-Badry MO, Eisa HG, Fala SY, Dang T, Ghanem MAT, Elbadawy M, Elhady MT, et al. 2019. Reporting quality in systematic reviews of in vitro studies: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 35(9):1631–1641.

Hasanudin K, Hashim P, Mustafa S. 2012. Corn silk (*Stigma maydis*) in healthcare: a phytochemical and pharmacological review. *Mol Basel Switz.* 17(8):9697–9715.

Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. 2014. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 14(1):43.

Hussain, Azhar BA & Bloemer, Jenna. Chapter 3 - Side effects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Side Effects of Drugs Annual.* Volume 45, 2023, Pages 27-32.

Jeong YH, Oh Y-C, Cho W-K, Yang HJ, Ma JY. 2017. Maydis stigma elicits analgesia and blocks edema in mice and inhibits inflammation in macrophages. *Am J Chin Med.* 45(7):1477–1496.

Jeremic D, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD. 2021. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- $\beta$  peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 72:101496. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101496>

- Kan A, Orhan I, Coksari G, Sener B. 2012. In-vitro neuroprotective properties of the *Maydis stigma* extracts from four corn varieties. *Int J Food Sci Nutr.* 63(1):1–4.
- Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT. 2018. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine. *Ther Adv Drug Saf.* 9(3):171–178.
- Ki Y-W, Park JH, Lee JE, Shin IC, Koh HC. 2013. JNK and p38 MAPK regulate oxidative stress and the inflammatory response in chlorpyrifos-induced apoptosis. *Toxicol Lett.* 218(3):235–245.
- Kim B, Lee KY, Park B. 2021. Isoorientin inhibits amyloid  $\beta_{25-35}$ -induced neuronal inflammation in BV2 cells by blocking the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Molecules.* 26(22):7056.
- Kim HY, Lee KY, Kim M, Hong M, Deepa P, Kim S. 2023. A Review of the biological properties of purple corn (*Zea mays* L.). *Sci Pharm.* 91(1):6.
- Ko Y-H, Kwon S-H, Lee S-Y, Jang C-G. 2019a. Isoorientin improves scopolamine-induced cognitive impairments by restoring the cholinergic system, antioxidant defense, and p-CREB/BDNF signaling in the hippocampus and frontal cortex. *Arch Pharm Res.* 42(8):722–731.
- Ko Y-H, Kwon S-H, Lee S-Y, Jang C-G. 2019b. Isoorientin improves scopolamine-induced cognitive impairments by restoring the cholinergic system, antioxidant defense, and p-CREB/BDNF signaling in the hippocampus and frontal cortex. *Arch Pharm Res.* 42(8):722–731.
- Lauretti E, Dincer O, Praticò D. 2020. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1867(5):118664.
- Lee SJ, Chung YH, Joo KM, Lim HC, Jeon GS, Kim D, Lee WB, Kim YS, Cha CI. 2006. Age-related changes in glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) immunoreactivity in the central nervous system of rats. *Neurosci Lett.* 409(2):134–139.

Lee YM, He W, Liou Y-C. 2021. The redox language in neurodegenerative diseases: oxidative post-translational modifications by hydrogen peroxide. *Cell Death Dis.* 12(1):58.

Leri M, Vasarri M, Palazzi L, Barletta E, Nielsen E, Bucciantini M, Degl'Innocenti D. 2020. Maysin plays a protective role against  $\alpha$ -Synuclein oligomers cytotoxicity by triggering autophagy activation. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 144:111626.

Leroy K, Yilmaz Z, Brion J-P. 2007. Increased level of active GSK-3 $\beta$  in Alzheimer's disease and accumulation in argyrophilic grains and in neurones at different stages of neurofibrillary degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 33(1):43–55.

Liang S, Zhao Y, Chen G, Wang C. 2022. Isoorientin ameliorates OVA-induced asthma in a murine model of asthma. *Exp Biol Med Maywood NJ.* 247(16):1479–1488.

Liang Z, Zhang B, Su WW, Williams PG, Li QX. 2016. C -Glycosylflavones alleviate Tau phosphorylation and amyloid neurotoxicity through GSK3 $\beta$  inhibition. *ACS Chem Neurosci.* 7(7):912–923.

Limmatvapirat C, Nateesathittarn C, Dechasathian K, Moohummad T, Chinajitphan P, Limmatvapirat S. 2020. Phytochemical analysis of baby corn silk extracts. *J Ayurveda Integr Med.* 11(3):344–351.

Ma L, Zhang B, Liu J, Qiao C, Liu Y, Li S, Lv H. 2020. Isoorientin exerts a protective effect against 6-OHDA-induced neurotoxicity by activating the AMPK/AKT/Nrf2 signalling pathway. *Food Funct.* 11(12):10774–10785.

McHugh ML. 2012. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Medica.* 22(3):276–282.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, et al. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.*:n71.

Pan American Health Organization. 2021. The burden of Neurological conditions in the Region of the Americas, 2000-2019 [Internet]. [accessed 2023 Mar 1]. <https://www.paho.org/en/enlace/burden-neurological-conditions#:~:text=In%202019%2C%20regionwide%20Neurological%20conditions,p er%20100%2C000%20population%20in%20women.>

Peng K-Z, Yang X, Zhou H-L, Pan S-X. 2015. Safety evaluation, in vitro and in vivo antioxidant activity of the flavonoid-rich extract from *Maydis stigma*. *Mol Basel Switz.* 20(12):22102–22112.

Pohl F, Lin PKT. 2018. The potential use of plant natural products and plant extracts with antioxidant properties for the prevention/treatment of neurodegenerative diseases: in vitro, in vivo and clinical trials. *Molecules.* 23(12):3283.

Qi X-L, Zhang Y-Y, Zhao P, Zhou L, Wang X-B, Huang X-X, Lin B, Song S-J. 2018a. Ent-kaurane diterpenoids with neuroprotective properties from corn silk (*Zea mays*). *J Nat Prod.* 81(5):1225–1234.

Qi X-L, Zhao P, Zhang Y-Y, Bai M, Lin B, Huang X-X, Song S-J. 2018b. Sesquiterpenes from stigma maydis (*Zea mays*) as a crop by-product and their potential neuroprotection and inhibitory activities of A $\beta$  aggregation. *Ind Crops Prod.* 121:411–417.

Rabbani N, Thornalley PJ. 2015. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 458(2):221–226.

Rasool M, Malik A, Waquar S, Tul-Ain Q, Jafar TH, Rasool R, Kalsoom A, Ghafoor MA, Sehgal SA, Gauthaman K, et al. 2018. In-silico characterization and in-vivo validation of albiziasaponin-A, iso-orientin, and salvadorin using a rat model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 9:730.

Sánchez-Marzo N, Pérez-Sánchez A, Barrajón-Catalán E, Castillo J, Herranz-López M, Micol V. 2020. Rosemary diterpenes and flavanone aglycones provide improved genoprotection against UV-induced DNA damage in a human skin cell model. *Antioxidants.* 9(3):255.

Sandhu AK, Yang Y, Li W-W. 2022. In vivo antibacterial efficacy of antimicrobial peptides modified metallic implants—systematic review and meta-analysis. *ACS Biomater Sci Eng.* 8(5):1749–1762.

Song X-Y, Guo R, Qi X-L, Han F-Y, Lin B, Huang X-X, Yao G-D, Song S-J. 2020. Terpenoids from stigma maydis (*Zea mays* L.) alleviate hydrogen peroxide-induced SH-SY5Y cell injury by activating Nrf2. *Bioorganic Chem.* 102:104131.

Tan X, Liang Z, Li Y, Zhi Y, Yi L, Bai S, Forest KH, Nichols RA, Dong Y, Li Qing X. 2021. Isoorientin, a GSK-3 $\beta$  inhibitor, rescues synaptic dysfunction, spatial memory deficits and attenuates pathological progression in APP/PS1 model mice. *Behav Brain Res.* 398:112968.

Wójciak M, Feldo M, Borowski G, Kubrak T, Płachno BJ, Sowa I. 2022. Antioxidant potential of diosmin and diosmetin against oxidative stress in endothelial cells. *Molecules.* 27(23):8232.

Wong YC, Krainc D. 2017.  $\alpha$ -Synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med.* 23(2):1–13.

Yu C, Xiao J-H. 2021. The Keap1-Nrf2 system: a mediator between oxidative stress and aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2021:6635460.

Yuan L, Wu Y, Ren X, Liu Q, Wang J, Liu X. 2014a. Isoorientin attenuates lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses through down-regulation of ROS-related MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway in BV-2 microglia. *Mol Cell Biochem.* 386(1–2):153–165.

Zhang Y, Liu J, Guan L, Fan D, Xia F, Wang A, Bao Y, Xu Y. 2023. By-products of *Zea mays* L.: a promising source of medicinal properties with phytochemistry and pharmacological activities: a comprehensive review. *Chem Biodivers.* 20(3):e202200940.

Zhang Z, Tan X, Sun X, Wei J, Li QX, Wu Z. 2022. Isoorientin affects markers of Alzheimer's disease via effects on the oral and gut microbiota in APP/PS1 mice. *J Nutr.* 152(1):140–152.

Zhou W-Y, Lin B, Hou Z-L, Shi S-C, Wang Y-X, Huang X-X, Song S-J. 2020. Isolation of macrocarpene-type sesquiterpenes from stigma maydis with neuroprotective activities. *Fitoterapia*. 141:104448.

Zhou W-Y, Lv T-M, Hou Z-L, Bai M, Lin B, Huang X-X, Song S-J. 2021. A new monoterpene-lactone with neuroprotective activity from corn silk. *Nat Prod Res*. 35(18):3142–3145.

## CAPÍTULO II: CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA, POTENCIAL ANTIOXIDANTE IN VITRO E ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

### 1 Considerações iniciais

No capítulo anterior, foi descrita a atividade neuroprotetora da seda do milho e de seus constituintes. Conforme descrito, um desfecho muito relevante para a ação neuroprotetora foi o efeito dos constituintes da seda do milho em modular a resposta inflamatória no SNC. Corroborando a ideia de efeito anti-inflamatório, neste capítulo é enfatizado o estudo experimental com o extrato aquoso da seda do milho (EAqSM), que culmina na avaliação do efeito anti-inflamatório, agora em condição aguda e periférica, conjuntamente com a caracterização de constituintes presentes com atividade biológica.

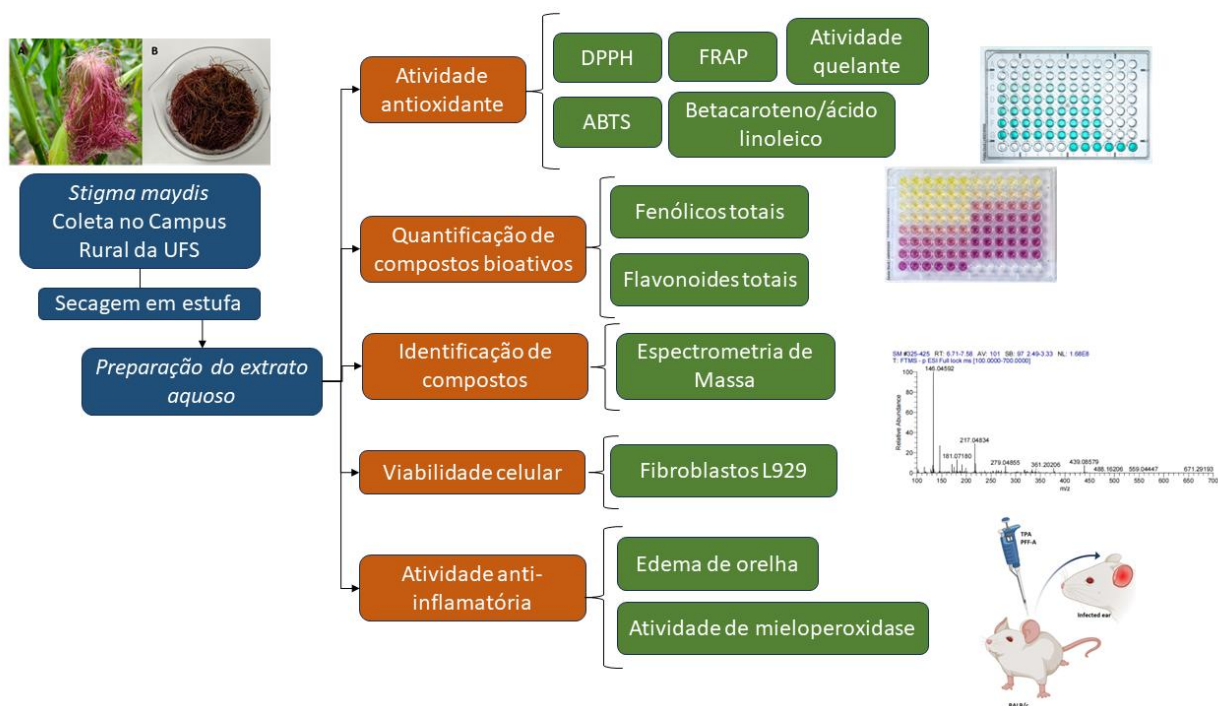
A partir da coleta de material *in loco* no campus da UFS, o EAqSM foi obtido e caracterizado pela identificação de compostos bioativos a partir de espectrometria de massas e pela quantificação do teor de fenólicos e flavonoides totais. Posteriormente, foram realizados experimentos para avaliar a atividade antioxidante em distintos métodos *in vitro* e citotoxicidade em fibroblastos. Por fim, foi avaliada a atividade anti-inflamatória em modelo murino de inflamação cutânea.

### 2 Material e métodos

#### 2.1 Delineamento experimental geral

A figura 1 representa o esquema resumido dos procedimentos realizados para a avaliação da capacidade antioxidante e efeito anti-inflamatório do extrato aquoso obtido da seda de milho (*S. maydis*). Resumidamente, após a obtenção do extrato seco, fez-se a caracterização do teor de compostos bioativos e a análise por espectrometria de massa, sendo que, em paralelo, realizou-se a avaliação da citotoxicidade em fibroblastos L929 e da atividade antioxidante *in vitro*. A partir deste ponto, buscou-se analisar o potencial efeito anti-inflamatório tópico frente ao modelo de edema de orelha em camundongos e inibição da produção de ROS em fibroblastos L929.

**Figura 1** - Esquema geral do delineamento experimental na avaliação das atividades antioxidante e anti-inflamatória de seda do milho (*Stigma Maydis*).



DPPH: 2,2-difenil-1-picril-hidrazil; ABTS: ácido 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico); FRAP: *Ferric Reducing Antioxidant Power assay*. Fonte: Próprio autor.

## 2.2 Coleta dos estigmas de milho

As amostras de estigmas de milho foram coletadas no Campus Rural da Universidade Federal de Sergipe (UFS), localizado no município de São Cristóvão/SE (-10.5524S, -37.1158W, altitude de 24 metros) após 80 dias do plantio (baseado no tempo ideal de maturação das sedas de milho), realizado em 12 de maio de 2022, e a coleta foi realizada em 4 de agosto de 2022, com a colaboração do Prof. Alceu Pedrotti (Departamento de Engenharia Agrônômica – UFS). As amostras foram armazenadas em sacos de polipropileno e encaminhadas ao Departamento de Nutrição (UFS), em São Cristóvão, e mantidas sob refrigeração. As amostras foram secas em estufa com circulação forçada de ar a 40°C por 19 horas e trituradas em moinho analítico. A partir de 60 g de material úmido, foram obtidos 8 g de material seco (rendimento de 13,33%). Este material foi mantido a -20°C até a preparação do extrato.

**Figura 2** - Amostras de seda de milho *in natura* e durante o processo de secagem e trituração.<sup>3</sup>



Seda de milho *in natura* no Campus Rural da UFS (A); Amostra de seda de milho coletada (B); Amostra seca em estufa a 40°C (C); Parte da amostra após seca e triturada (D). Fonte: Próprio autor.

A espécie foi depositada sob o número de registro 43178 e código ASE44664 no herbário da Universidade Federal de Sergipe.

### 2.3 Secagem e obtenção do extrato

O EAqSM foi obtido por infusão com água destilada a 95–100°C e preparado utilizando 4 g de seda de milho seca em pó diluída em 200 mL de solvente. A solução foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente (22–24°C) por 40 min. O extrato obtido foi filtrado a vácuo e congelado a -80°C. Posteriormente, realizou-se a liofilização por 48 h, obtendo-se 848,2 mg de extrato seco (rendimento de 21%).

O extrato seco foi dissolvido em diferentes concentrações, as quais foram utilizadas nas análises subsequentes.

### 2.4 Conteúdo de compostos bioativos

#### 2.4.1 Quantificação de fenólicos totais

A metodologia proposta anteriormente (Swain; Hillis, 1959) foi adotada com algumas modificações para microplacas. Alíquotas de 12 µL do extrato na concentração de 0,5 mg/mL foram pipetadas em triplicata em placas de 96 poços. Em seguida, foram adicionados 12 µL do reagente *Folin Ciocalteu* e 200 µL de água destilada. Após 3 min de reação, foram adicionados 25 µL de solução saturada de carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). A placa foi mantida à temperatura ambiente, protegida da luz e, após uma hora, a absorbância foi medida em espectrofotômetro a 720 nm. Os resultados foram expressos em mg de equivalentes de ácido gálico/mg

de extrato seco, determinados por uma curva padrão de ácido gálico nas concentrações de 0 a 200 µg/mL de acordo com a seguinte fórmula:

$$\mu\text{g EAG} = \frac{\text{Abs da amostra} - 0,0594}{0,0035}$$

#### **2.4.2 Quantificação de flavonoides totais**

Utilizou-se o método de quantificação total de flavonoides pela ação do cloreto de alumínio (Zhishen; Mengcheng; Jianming, 1999) com pequenas alterações para microplaca. Foram pipetados 25 µL do extrato e adicionaram-se 10 µL de água destilada e 7,5 µL de NaNO<sub>2</sub> (5%). Após 6 min, foram adicionados 7,5 µL de solução aquosa de AlCl<sub>3</sub> (10%). Após 6 min, foram adicionados 100 µL de NaOH (5%) e 10 µL de água destilada. Decorridos 15 min, a leitura foi realizada em espectrofotômetro a 510 nm. Os resultados foram expressos em mg de equivalentes de catequina/g de extrato seco, determinados pela curva padrão de catequina nas concentrações de 12,5 a 200 µg/mL ( $y = 0,0023x + 0,0467$ ;  $R^2 = 0,9984$ ), obtendo-se o resultado a partir da seguinte equação:

$$\mu\text{g ECAT} = \frac{\text{Abs da amostra} - 0,0467}{0,0023}$$

### **2.5 Ensaio de atividade antioxidantes in vitro**

#### **2.5.1 Redução de radicais DPPH\***

O modelo de redução do radical DPPH\* (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) baseia-se na redução do radical a partir da doação de elétrons por agentes antioxidantes. O método utilizado anteriormente (Brand-Williams; Cuvelier; Berset, 1995) foi adotado, com algumas modificações, para a microplaca. Foram retiradas alíquotas de 50 µL do extrato, nas concentrações de 0,25, 0,5, 0,75 e 1 µg/mL. Foram adicionados 150 µL de solução 400 µM de DPPH\* diluída em metanol. Após 30 minutos de repouso, a redução do radical DPPH foi verificada a 515 nm em espectrofotômetro. Todas as determinações foram realizadas em triplicata e acompanhadas de um controle (sem antioxidante). A diminuição dos valores de densidade óptica das amostras foi correlacionada com a do controle e a porcentagem de radical remanescente foi expressa pela equação:

$$\% \text{ remanescente de radical} = \frac{\text{Abs da amostra} \times 100}{\text{Abs do sistema}}$$

No qual: “Abs da Amostra” é a absorbância observada na amostra.

Os resultados também foram expressos como  $CI_{50}$ , correspondente à quantidade de amostra necessária para neutralizar 50% do radical DPPH $\cdot$ .

### **2.5.2 Captação do radical ABTS $\cdot^+$**

O método proposto anteriormente (Re et al., 1999) foi adotado, com algumas adaptações, na microplaca. O ABTS $\cdot^+$  [ácido 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)] foi preparado 16 horas antes das análises, adicionando-se persulfato de potássio e solução estoque de ABTS, sendo mantido em ambiente escuro. No dia da análise, o radical foi estabilizado a 720 nm e diluído em etanol. Em ambiente escuro, uma alíquota de 30  $\mu$ L de cada diluição do extrato foi transferida para a microplaca em duplicata e foram adicionados 300  $\mu$ L do radical ABTS $\cdot^+$ . Após 6 min, a leitura foi realizada em espectrofotômetro a 734 nm. Os resultados foram expressos em porcentagem de radical remanescente a partir da seguinte equação:

$$\% \text{ remanescente de radical} = \frac{\text{Abs da amostra} \times 100}{\text{Abs do sistema}}$$

Os resultados também foram expressos como  $CI_{50}$ , correspondente à quantidade de amostra necessária para neutralizar 50% do radical ABTS $\cdot^+$ .

### **2.5.3 Potencial Antioxidante Redutor do Ferro**

Este ensaio foi conduzido de acordo com estudo prévio (Oyaizu, 1986), com modificações para microplaca. Em um ambiente escuro, alíquotas de 9  $\mu$ L de cada diluição de extrato foram transferidas para microplaca em duplicata, acrescidas de 27  $\mu$ L de água destilada, 270  $\mu$ L de reagente FRAP (2,4,6-Tris(2-piridil)-s-triazina (TPTZ), solução de cloreto férrico e tampão acetato 0,3 mol/L, pH 3,6 – proporção 1:1:10). A placa foi mantida em uma estufa a 37°C por 30 min. Em seguida, as leituras foram realizadas em um espectrofotômetro a 595 nm. Todas as leituras foram realizadas em triplicata e os resultados foram expressos em mM equivalentes de Trolox, usando a curva de Trolox em concentrações de 0,1 a 2 mM, sendo calculados a partir da seguinte fórmula:

$$mM \text{ Equivalentes trolox} = \frac{Abs \text{ da amostra} - 0,1422}{0,9294}$$

#### 2.5.4 Atividade quelante de Fe<sup>2+</sup>

Inicialmente, alíquotas de 50 µL de cada concentração de extrato foram pipetadas em microplacas, seguidas de 160 µL de água ultrapura e 20 µL de sulfato ferroso 0,3 mM. Após 5 min, foram adicionados 20 µL de ferrozina 0,8 mM. Após 15 min, as absorbâncias foram lidas em espectrofotômetro a 562 nm. As análises foram acompanhadas por um sistema (sem antioxidante) e EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) na concentração de 0,05 mg/mL.

Os resultados foram expressos em porcentagem de Fe<sup>2+</sup> restante, calculada a partir da seguinte equação:

$$\% Fe^{2+} \text{ remanescente} = \frac{Abs \text{ da amostra} \times 100}{Abs \text{ do sistema}}$$

#### 2.5.5 Ensaio de descolorização no sistema β-caroteno/ácido linoleico

Foi utilizado o método de descolorização do β-caroteno, desenvolvido por Marco (1968) (Marco, 1968), adaptado para ensaio em microplaca por meio de pequenas alterações. Este método baseia-se na perda de cor do β-caroteno em um sistema contendo água oxigenada, à temperatura controlada. Resumidamente, foram adicionados 200 µL de solução de β-caroteno (2 mg/mL), 10 µL de ácido linoleico, 50 µL de Tween 20 e 500 µL de clorofórmio. Após a evaporação, do clorofórmio, foi adicionado o volume de 25 mL de água destilada saturada com O<sub>2</sub>. Após este processo, alíquotas de 250 µL foram transferidas para microplacas em triplicata contendo 35 µL do extrato aquoso nas diferentes concentrações ou do padrão Trolox (0,1 mg/mL). A densidade óptica foi obtida nos tempos 0 e 120 min e as amostras foram mantidas a 50°C em estufa. Os resultados foram expressos em % de oxidação do β-caroteno a partir da seguinte equação:

$$\% \text{ de oxidação do betacaroteno} = \left( \frac{Ac(0) - Ac(t)}{Ac(0)} \right) \times 100$$

No qual:  $Ac(0)$  a absorbância do controle no tempo 0;  $Ac(t)$  a absorbância do controle no tempo 120 min.

## **2.6 Análise de constituintes por Espectrometria de Massa (FT-Orbitrap MS)**

Para a análise por espectrometria de massas, o EAqSM foi dissolvido em água ultrapura na concentração de 0,5 mg/mL). Em seguida, foi centrifugado a 13.400 rpm por 5 min e o sobrenadante foi diluído a 50 ppm em metanol. Foram empregadas as seguintes condições: modo HESI(-), tensão de pulverização de 3,5 kV, temperatura da região de vaporização de 40°C, temperatura capilar de 300°C, gás de revestimento a 10 u.a., gás auxiliar a 10 u.a. e gás de varredura a 5 u.a. A fórmula molecular ( $C_xH_yN_zO_wS_k$ ) foi obtida pela conversão das massas precisas dos íons negativos detectados. Para a obtenção dos compostos identificados, a relação massa/carga ( $m/z$ ) foi comparada aos resultados encontrados na literatura (PubMed) utilizando-se de estudos que avaliaram a presença de compostos na seda de milho ou derivados de *Zea mays*.

## **2.7 Teste de viabilidade celular em fibroblastos L929**

Os testes foram realizados de acordo com um estudo previamente conduzido (Cercato et al., 2021). A viabilidade celular foi avaliada utilizando o ensaio colorimétrico de metiltiazolil tetrazólio (MTT) para medir a atividade do metabolismo celular. Os fibroblastos L929 foram cultivados em DMEM contendo 10% de soro fetal bovino, 50 UI/mL de penicilina e 50 µg/mL de estreptomicina em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> (37°C). Os fibroblastos foram semeados em placas de cultura de 96 poços (2 × 10<sup>4</sup> células/poço) e, em seguida, tratados com EAqSM nas concentrações finais de 50, 100 e 200 µg/mL por 24 h. Em seguida, o MTT (0,5 mg/mL em solução salina tamponada com fosfato) foi colocado em contato com as células e incubado a 37°C por 3 h. Após a remoção do MTT, dimetilsulfóxido (DMSO, 100%) foi adicionado para solubilizar os cristais de sal tetrazol e a absorbância foi medida a 570 nm. Os testes foram realizados três vezes e em triplicata e, em seguida, normalizados considerando a absorbância do controle como 100% de viabilidade.

## **2.8 Avaliação da atividade anti-inflamatória in vivo**

### **2.8.1 Animais**

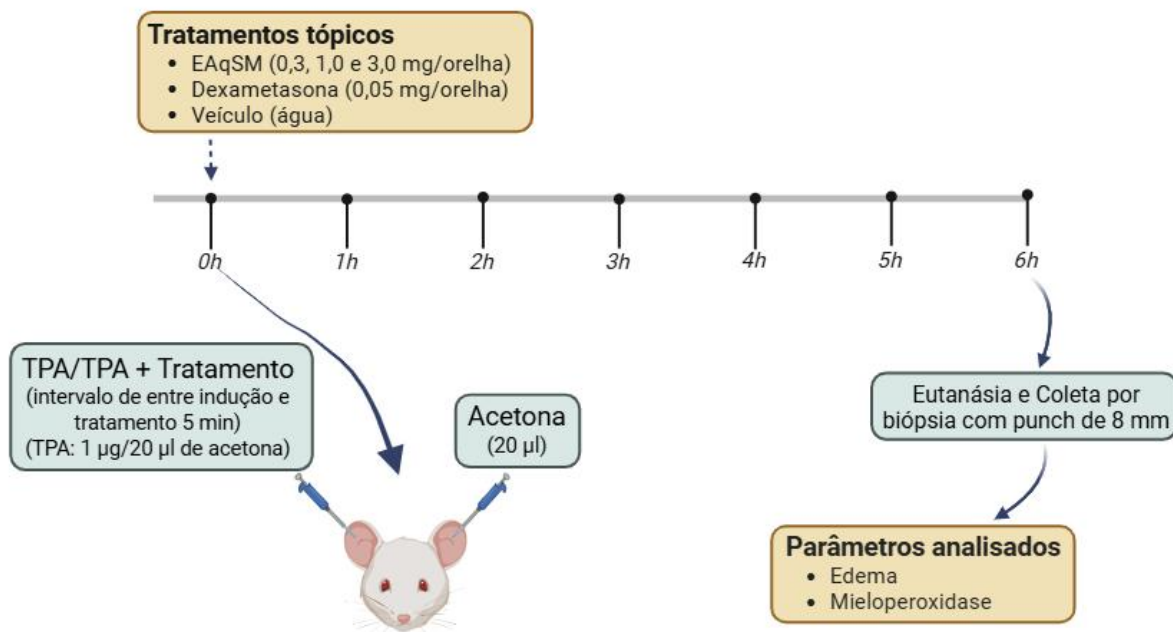
O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais (CEPA) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) sob o nº 5169011024. Foram utilizados

camundongos Swiss albinos (*Mus musculus*), machos, pesando entre 25-30 g e com 8-12 semanas de idade. Os animais foram mantidos no Laboratório de Farmacologia do Processo Inflamatório (LAFAPI) da UFS. Para a manutenção, os camundongos permaneceram em gaiolas de polipropileno, com suprimento de ração e água *ad libitum*,  $21 \pm 2^\circ\text{C}$  de temperatura,  $60 \pm 5\%$  de umidade e ciclo de 12 horas claro/escuro.

### 2.8.2 Indução do edema de orelha por TPA

Para a investigação do potencial anti-inflamatório e antioxidante tópico do EAqSM foi utilizado o modelo de inflamação aguda de orelha induzida pela administração de 12-O-tetradecanoilforbol acetato (TPA). O edema de orelha induzido por TPA foi realizado de acordo com a metodologia previamente descrita (De Young et al., 1989) e adaptada às condições experimentais do laboratório (Bonfim et al., 2014), conforme ilustrado na Figura 3.

**Figura 3** - Linha temporal acerca da indução do edema de orelha por TPA.



4Fonte: próprio autor.

Inicialmente, os animais (n=6-10/grupo) receberam 20 µL de TPA (1 µg/orelha, dissolvido em acetona) nas superfícies interna e externa da orelha direita, com o auxílio de uma micropipeta e de uma ponteira de polipropileno. Na orelha

contralateral (esquerda) de todos os grupos de animais, acetona (20 µL) foi administrada por via tópica, de modo que cada animal serviu como seu próprio controle.

Cerca de 5 min depois, foram aplicados 20 µL do veículo (água destilada), EAqSM nas doses de 0,3, 1,0 e 3,0 mg/orelha ou dexametasona (0,05 mg/orelha). Os animais tratados foram alocados individualmente em caixas para evitar qualquer ingestão do extrato. Os grupos estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1** - Relação dos grupos experimentais utilizados na avaliação do efeito anti-inflamatório do EAqSM em modelo de edema de orelha.

<b>Grupos (n=6-10)</b>	<b>Indução/tratamento</b>
Acetona + Veículo*	Acetona (20 µL) + Água destilada (20 µL)
TPA + Veículo	TPA (1 µg/orelha) + Água destilada (20 µL)
TPA + EAqSM 0,3	TPA (1 µg/orelha) + EAqSM (0,3 mg/orelha)
TPA + EAqSM 1,0	TPA (1 µg/orelha) + EAqSM (1,0 mg/orelha)
TPA + EAqSM 3,0	TPA (1 µg/orelha) + EAqSM (3 mg/orelha)
TPA + DEXA	TPA (1 µg/orelha) + Dexametasona (0,05 mg/orelha)

TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; EAqSM: Extrato aquoso de *S. maydis*; DEXA: dexametasona. \*Indução e tratamentos realizados na orelha direita. A orelha esquerda foi usada como controle para a medição de edema em todos os grupos; porém, o grupo Acetona + Veículo foi constituído pela orelha esquerda (contralateral) do grupo TPA + Veículo para medir a atividade de mieloperoxidase, considerando que é conhecido que a inflamação ocorre apenas na orelha que recebeu TPA.

Após 6 horas da administração, os animais foram anestesiados com isoflurano por via inalatória e eutanasiados por deslocamento cervical e, com o auxílio de um *punch* de 8 mm, as amostras foram coletadas.

### **2.8.3 Avaliação do edema**

Para se avaliar o edema, logo após a eutanásia, os sítios de ambas as orelhas foram coletados de forma padronizada, com o auxílio de um *punch* metálico de 8 mm de diâmetro, sendo as massas mensuradas em balança analítica. Os resultados obtidos foram determinados pela variação ( $\Delta$ ) da sua massa, obtida pela diferença entre as respectivas massas da orelha direita pela esquerda, de todos os animais.

### **2.8.4 Determinação da atividade da mieloperoxidase**

Após mensuração da massa do edema, os mesmos tecidos foram utilizados para determinação da atividade de mieloperoxidase (MPO), marcador indireto para mensurar a infiltração de neutrófilos no tecido inflamado. Para este fim, foi utilizada a metodologia proposta por Bradley et al. (1982) posteriormente adaptada (Bonfim et al., 2014).

Esta técnica mensura a velocidade de oxidação do substrato *o*-dianisidina pelo ânion superóxido, resultante da degradação do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, culminando em um composto de cor marrom, sendo a variação da densidade óptica deste em função do tempo detectada a 460 nm. Aos sítios das orelhas previamente pesados, foi adicionado um volume fixo de 200 µL de tampão fosfato (50 mmol/L, pH 6,0, contendo 0,5% de brometo de hexadeciltrimetilamônio). Em seguida, cada amostra foi picotada com o auxílio de uma tesoura para facilitar a homogeneização e dispersa em homogeneizador de tecidos durante 30 s na presença de gelo. Os homogenatos resultantes foram centrifugados por 5 min a 8000 x g à temperatura de 4°C, obtendo-se o sobrenadante utilizado.

Em uma microplaca, foram pipetadas em duplicata alíquotas de 10 µL do sobrenadante das respectivas amostras, adicionando-se 200 µL de uma solução contendo di-hidrocloreto de *o*-dianisidina (0,167 mg/mL, preparada em tampão fosfato de potássio 50 mmol/L contendo 0,005% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). As variações nos valores de absorbância foram registradas com leitor de microplaca (Synergy MX®, Biotek, USA), com intervalos de 15 s durante 5 min. Uma UMPO foi considerada como a quantidade de enzima que degrada 1 µmol de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/min. Os resultados foram expressos como UMPO/sítio de orelha.

## 2.9 Análise estatística

Os resultados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e analisados por meio da análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo pós-teste de Tukey para verificar diferença entre os grupos. O *software* utilizado foi o GraphPad Prism 8.4.2 e os resultados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (25 – 75%) em gráfico em formato de violino.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Teor de compostos bioativos

Na tabela a seguir, pode-se observar o teor de compostos bioativos na amostra de EAqSM.

**Tabela 2** - Teor de compostos bioativos por métodos espectrofotométricos.

<b>Extrato aquoso de <i>S. maydis</i></b>	
<i>Conteúdo total de fenólicos</i> ( $\mu\text{g}$ EAG/mg de extrato seco)	<i>Conteúdo total de flavonoides</i> ( $\mu\text{g}$ ECAT/mg de extrato seco)
64,76 $\pm$ 3,23	30,13 $\pm$ 1,89

Resultados expressos em média (n = 3)  $\pm$  desvio padrão. EAG: equivalente de ácido gálico; ECAT: equivalente de catequina.

#### 3.2 Atividade antioxidante in vitro

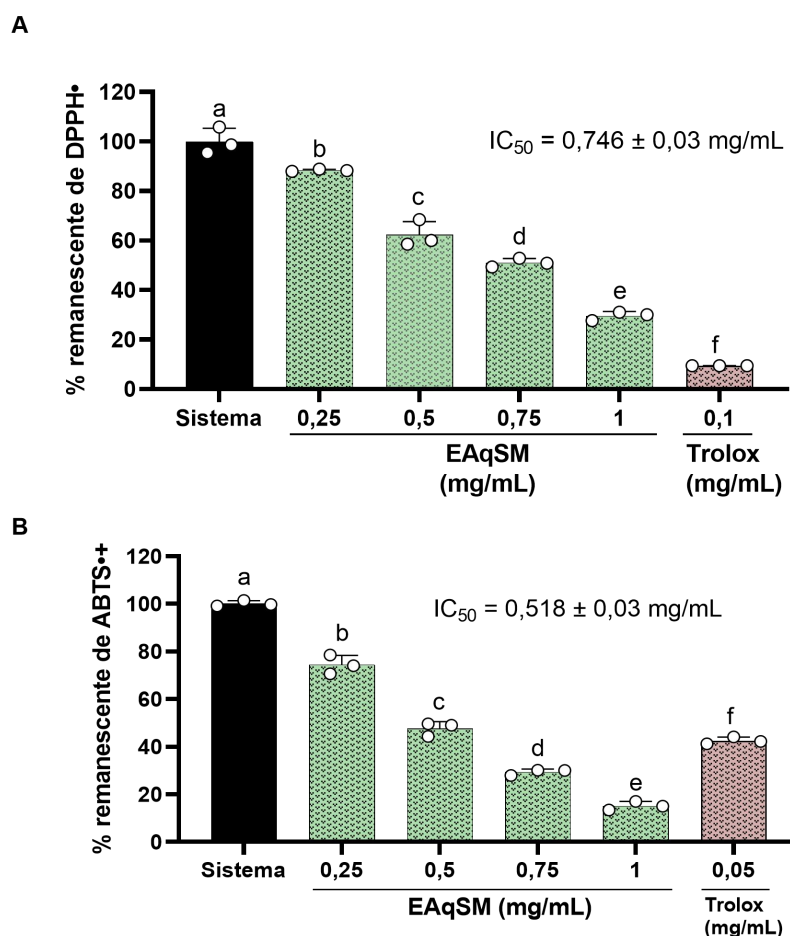
Nas figuras 4A e B, está demonstrado o efeito redutor do extrato seco da SM frente aos radicais DPPH• e ABTS<sup>•+</sup>, expressos em percentual de radical remanescente e IC<sub>50</sub>.

O percentual de inibição do DPPH• pelo EAqSM foi significativo ( $p < 0,05$ ), haja vista que na menor concentração (0,25 mg/mL) 15% do radical foram reduzidos, aumentando proporcionalmente às concentrações empregadas, chegando a aproximadamente 75% de redução do radical na concentração de 1,0 mg/mL (Figura 4A).

Da mesma forma, os resultados em relação à redução do cátion radicalar ABTS<sup>•+</sup>, ilustrados na figura 4B, evidenciaram capacidade antioxidante efetiva e expressiva do extrato, variando cerca de 78 e 13,4% de remanescente de ABTS<sup>•+</sup>. A concentração de 0,5 mg/mL demonstrou atividade similar ao antioxidante sintético padrão Trolox (0,05 mg/mL).

Quanto ao IC<sub>50</sub>, em ambos os ensaios de atividade antioxidante, o extrato demonstrou quantidade menor para captação do radical ABTS<sup>•+</sup> quando comparado ao DPPH•, com concentração de 0,518 e 0,746 mg/mL, respectivamente. Estes resultados mostram que compostos presentes no extrato, como flavonoides e ácidos fenólicos, podem atuar doando elétrons ou íons de hidrogênio, estabilizando radicais livres. Respectivamente para o método DPPH e ABTS foram encontrados os valores  $F_{(5,12)} = 336,0$  e  $F(5, 12) = 531,9$ , indicando que a variabilidade entre os grupos é superior à variabilidade interna em ambos os testes.

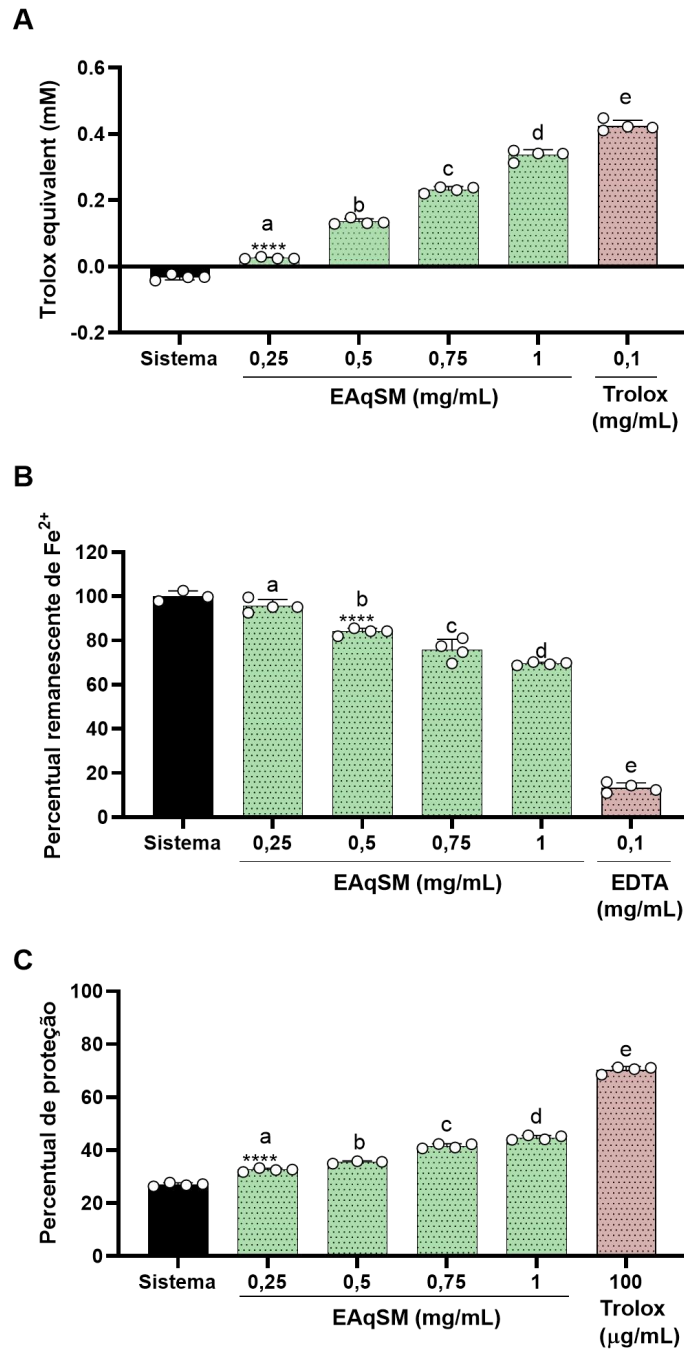
**Figura 4** - Atividade antioxidante do extrato aquoso de seda de milho (EAqSM) frente radicais sintéticos.



\*EAqSM = Extrato de seda de milho (*S. maydis*). Resultados expressos em média ( $n = 3$ )  $\pm$  desvio padrão. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Tukey como post-hoc. Letras diferentes indicam diferença significativa entre grupos ( $p < 0,05$ ). Sistema: sem antioxidantes. A: atividade antioxidante frente o radical DPPH; B: Atividade antioxidante frente o radical ABTS. Fonte: Própria.

Na figura 5 são apresentados os resultados referentes à atividade antioxidante do EAqSM nos métodos FRAP (5A), atividade quelante (5B) e descoloração do  $\beta$ -caroteno (5C).

**Figura 5** - Atividade antioxidante do extrato aquoso de seda de milho por distintos métodos *in vitro*.



\*EAqSM = Extrato de seda de milho (*S. maydis*). Resultados expressos em média (n = 4) ± desvio padrão. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Tukey como post-hoc. Letras diferentes indicam diferença significativa entre grupos (p<0,05). A: atividade de redução do ferro pelo método FRAP; B: atividade quelante de Fe<sup>2+</sup>; C: inibição da peroxidação lipídica pelo método de oxidação do betacaroteno. Fonte: própria.

Para a capacidade redutora do íon férrico (FRAP), foi verificado que o EAqSM reduziu significativamente o Fe<sup>3+</sup> para Fe<sup>2+</sup> em relação ao sistema, apresentando

valores de 0,3 mM de equivalente trolox (Figura 5A). Do mesmo modo, os percentuais do  $\text{Fe}^{2+}$  remanescente, na atividade quelante, variaram de 85 a 68%, demonstrando redução de até 32% do ferro ferroso disponível (Figura 5B).

Em relação ao ensaio de descoloração do  $\beta$ -caroteno (figura 5C), observou-se que o extrato foi capaz de proteger significativamente a degradação deste carotenoide com percentual pouco acima de 40%, havendo diferença estatística entre as amostras ( $p < 0,05$ ), mas não aumento proporcional desta atividade.

Em relação ao valor de F, foi observado, respectivamente, para os testes de FRAP, atividade quelante e descoloração do  $\beta$ -caroteno os valores de  $F_{(5,18)} = 999,4$ ,  $F_{(5,17)} = 500,8$  e  $F_{(5, 17)} = 1353$ , indicando variabilidade entre os grupos significativamente superior à variabilidade interna em ambos os testes.

### **3.3 Caracterização do EAqSM por espectrometria de massas**

O perfil de compostos do extrato aquoso de *S. maydis* está descrito na tabela 3 e pelos íons identificados no espectro de massas ilustrados na figura 6. Como pode ser observado, o processo de extração por infusão permitiu a solubilização de diversas classes de compostos, destacando-se ácidos fenólicos, açúcares, compostos aromáticos e flavonoides C-glicosídeos. Ao todo, pode-se identificar 12 distintos ácidos fenólicos (ácido quínico, (E)-p-cumárico, vanílico, protocatecuico, ferúlico, cafeico, gálico, dentre outros), representando cerca de 27,3% dos compostos identificados. Por outro lado, em relação aos flavonoides, foram identificados cinco, representando 11,3% dos compostos identificados na amostra.

**Tabela 3** - Identificação dos compostos presentes no extrato aquoso de *S. maydis* utilizando espectrometria de massas de alta resolução.

Nomes dos compostos	Classe	Fórmula	T.M. [M - H] <sup>-</sup> (m/z)	Intensidade relativa (%)	Referências
Ácido quínico	Ácido fenólico	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	191.06	8.26	(Wang et al., 2019)
Sacarose/Celobiose	Dissacarídeo	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	341.11	4.44	(Alvarado-Díaz et al., 2019; Li et al., 2023; Sano; Inoue; Suzuki, 2022)
Ácido cítrico	Ácido tricarboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	191.02	4.21	(Wang et al., 2019)
Ácido 4-[(4-terc-butilcicloexil)oxi]-4-oxobutanoico		C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	255.16	1.56	(Wang et al., 2019)
Guaifenesina	Éter aromático	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	197.08	1.31	(Liu et al., 2018; Wang et al., 2019)
Ácido 2-isopropil-5-metilhexanodioico	Ácido dicarboxílico	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	201.11	1.14	(Liu et al., 2018)
Ácido (2E)-3-(7-propoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)acrílico		C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	261.11	0.57	(Wang et al., 2019)
2-(2-((4-(2-hidroxietoxi)-2-butilil)oxi)etoxi)etanol		C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	217.11	0.53	(Wang et al., 2019)
Xilose	Aldopentose	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	149.04	0.45	(Sano; Inoue; Suzuki, 2022)
Ácido 13-hidroxi-13-(hidroximetil)podocarpan-3-ona/3-		C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	293.21	0.43	(Liu et al., 2018; Wang et al., 2019)

oxo-2-(2-entenil)ciclopentanoctanoico					
Ácido trans-2-hidroxicinâmico/ácido trans-p-cumárico/(E)-p-cumárico	Ácido fenólico	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	163.04	0.42	(Liu et al., 2018; Ratha et al., 2023)
Ácido vanílico	Ácido fenólico	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	167.03	0.39	(Liu et al., 2018)
Ácido p-Hidroxibenzoico/ Aldeído protocatecuico /Ácido salicílico	Ácido fenólico	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	137.02	0.31	(Ratha et al., 2023; Wang et al., 2019)
Ácido 3,4-diidroxil-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxílico		C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	215.13	0.27	(Wang et al., 2019)
Cespitarina Q	Norditerpeno	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	319.19	0.24	(Wang et al., 2019)
Ácido ferúlico	Ácido fenólico	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	193.05	0.22	(Lapčík et al., 2023; Ratha et al., 2023)
(+)-Aspicilina	Macrolactona	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>	327.22	0.22	(Wang et al., 2019)
3'-O-Metilderhamnosilmaisina	Flavonoide	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	433.09	0.20	(Liu et al., 2018)
Giberelina A14	Ácido dicarboxílico	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	347.18	0,15	(Liu et al., 2018)
Derhamnosilmaisina	Flavonoide C-glicosídeo	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	429.08	0.11	(Liu et al., 2018)
Ácido cafeico	Ácido fenólico	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	179.04	0.09	(Lapčík et al., 2023)
12-oxo-PDA	Oxilipina	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	291.19	0.09	(Liu et al., 2018)

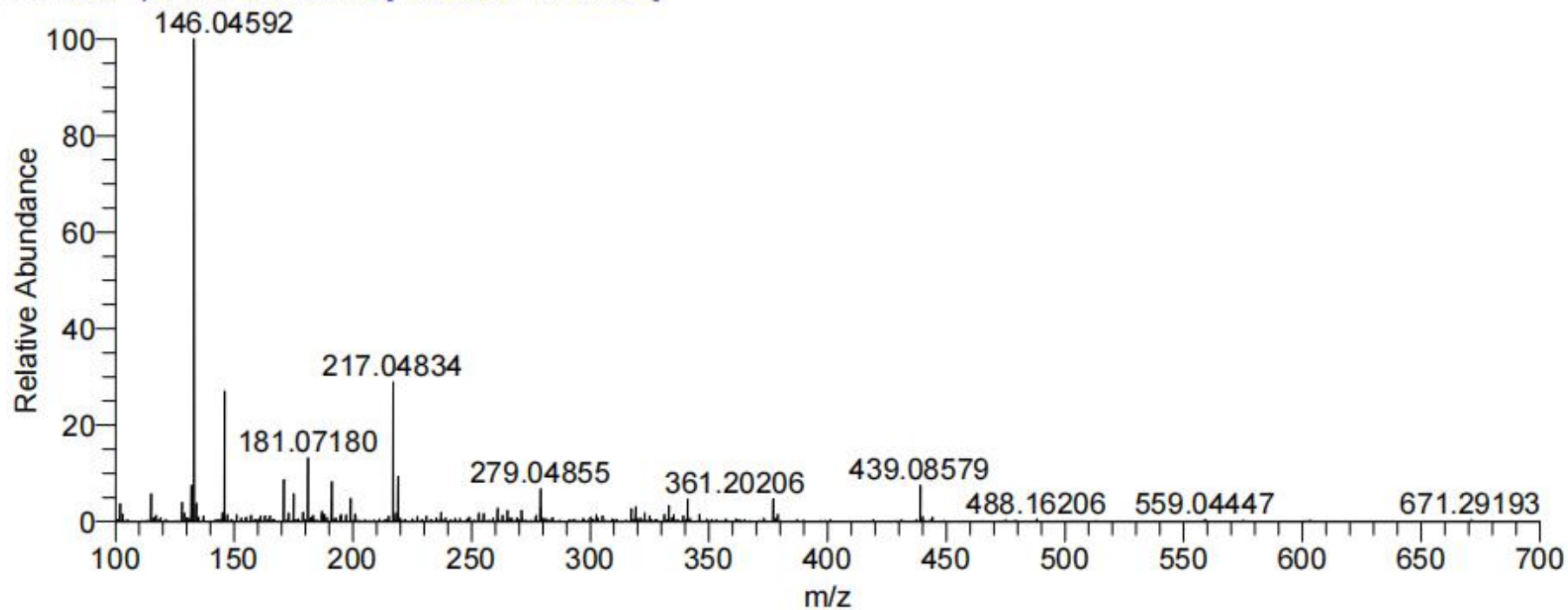
Ácido gálico	Ácido fenólico	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	169.01	0.08	(Ibrahim et al., 2023)
Ácido 5-hidroxi-isoftálico	Ácido carboxílico aromático	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	181.01	0.06	(Wang et al., 2019)
Hispidulina/Crisoeiol	Monometoxiflavona/ Composto C-glycosyl	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	299.06	0.06	(Li et al., 2023)
Apigenina-7-(2-O-apiosilglucosídeo) / Schaftosídeo	Flavonoide	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>14</sub>	563.14	0.05	(Wang et al., 2019)
(1S,3R,4R,5R)-3-[[[(3S)-3-(3,4-diidroxifenil)-3-metoxipropanoil]oxi]-1-[[[(2E)-3-(3,4-diidroxifenil)-2-propenoil]oxi]-4,5-diidroxicicloexanocarboxílico		C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>13</sub>	547.14	0.04	(Wang et al., 2019)
Ácido 16-hidroxihexadecanoico	Lipídeo	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	271.22	0.03	(Liu et al., 2018)
Ácido 8-metoxi-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico	Ácido monocarboxílico	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	209.04	0.02	(Wang et al., 2019)
Ácido cafeico	Ácido fenólico	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>10</sub>	355.06	0.02	(Wang et al., 2019)
Ácido (2R)-2-hidroxi-4-[(1S,4R,6R)-4-hidroxi-2,2,6-trimetilcicloexil]butanoico		C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	243.16	0.01	(Wang et al., 2019)
(3R,4R,5E,9S,10R)-9-Hidroxi-3-metil-2-oxo-10-pentil-3,4,7,8,9,10-		C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	311.18	0.01	(Wang et al., 2019)

hexahidro-2H-oxecin-4-ila acetato					
Ácido feruloilquínico	Ácido fenólico	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	367.10	0.01	(Wang et al., 2019)
ácido dicafeoiltartárico	Ácido fenólico	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>12</sub>	473.07	0.01	(Wang et al., 2019)
Rhoifolina	Flavonoide	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub>	577.15	0.01	(Wang et al., 2019)
2"-O-alfa-L-ramnosil-6-C-fucosil-luteolina	Flavonoide	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub>	577.15	0.01	(Liu et al., 2018)
D-Frutose/Glicose	Aldose	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	179.05	1.88	(Alvarado-Díaz et al., 2019; Sano; Inoue; Suzuki, 2022)
OPC-4:0		C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	237.14	1.84	(Liu et al., 2018)
Ácido linoleico	Lipídeo	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	279.23	2.83	(Li et al., 2023; Oh; Adnan; Cho, 2021)
(1S.3aR.7S.8aS)-1-Hidroxi-7-(2-hidroxi-2-propanil)-1-metiloctahidro-4(1H)-azulenona (leocarpenona)		C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	239.17	0.63	(Wang et al., 2019)
Ácido protocatecuico	Ácido fenólico	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	153.02	0.65	(Lapčík et al., 2023; Ratha et al., 2023; Wang et al., 2019)
Ácido 5-(isopropoximetil)-2-furoico	Ácido fenólico	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	183.07	0.74	(Liu et al., 2018)
Hidrato de ácido 2,2-dimetil-3-fenilpentanodioico (1:1)		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	253.11	0.84	(Liu et al., 2018)

TM [M – H]<sup>-</sup> : massa teórica apresentada com a ausência de um próton.

**Figura 6** – Abundância relativa obtida a partir do espectro de massas de extrato aquoso obtido da infusão de seda do milho (*S. maydis*).

SM #325-425 RT: 6.71-7.58 AV: 101 SB: 97 2.49-3.33 NL: 1.68E8  
T: FTMS - p ESI Full lock ms [100.0000-700.0000]

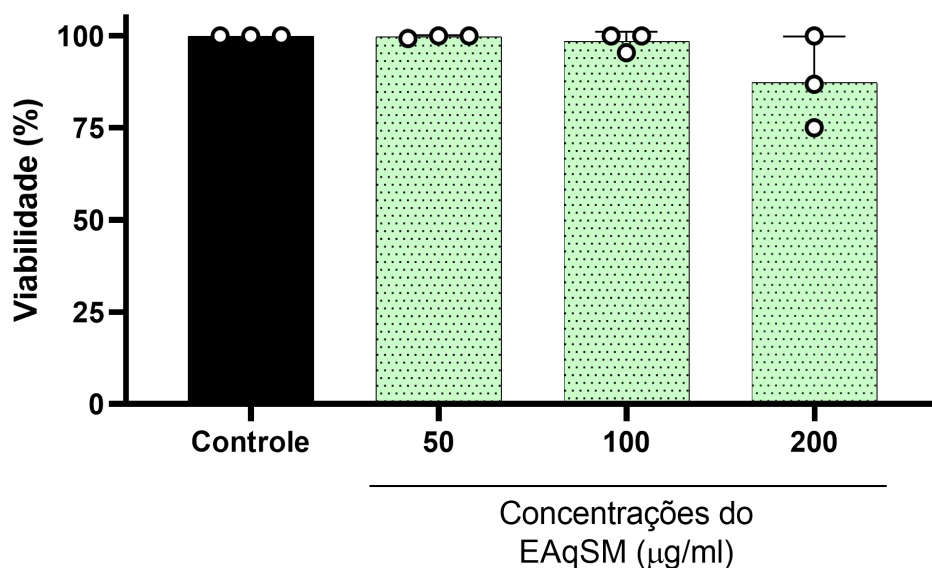


Fonte: Próprio autor.

### 3.4 Citotoxicidade em fibroblastos L929

Na figura 9, é apresentado o resultado de ensaio de citotoxicidade para o extrato aquoso de seda de milho. O percentual de viabilidade celular para as três concentrações distintas do extrato não demonstrou diferença significativa ( $p > 0,05$ ) quando comparado ao controle. A partir da análise de variância (ANOVA), foram obtidos os valores de  $F_{(3,8)} = 2,737$  e  $p = 0,1133$ , indicando não haver diferença entre as médias dos distintos grupos comparados.

**Figura 7** - Ensaio de citotoxicidade com a incubação do extrato aquoso obtido de *S. maydis* em fibroblastos L929.



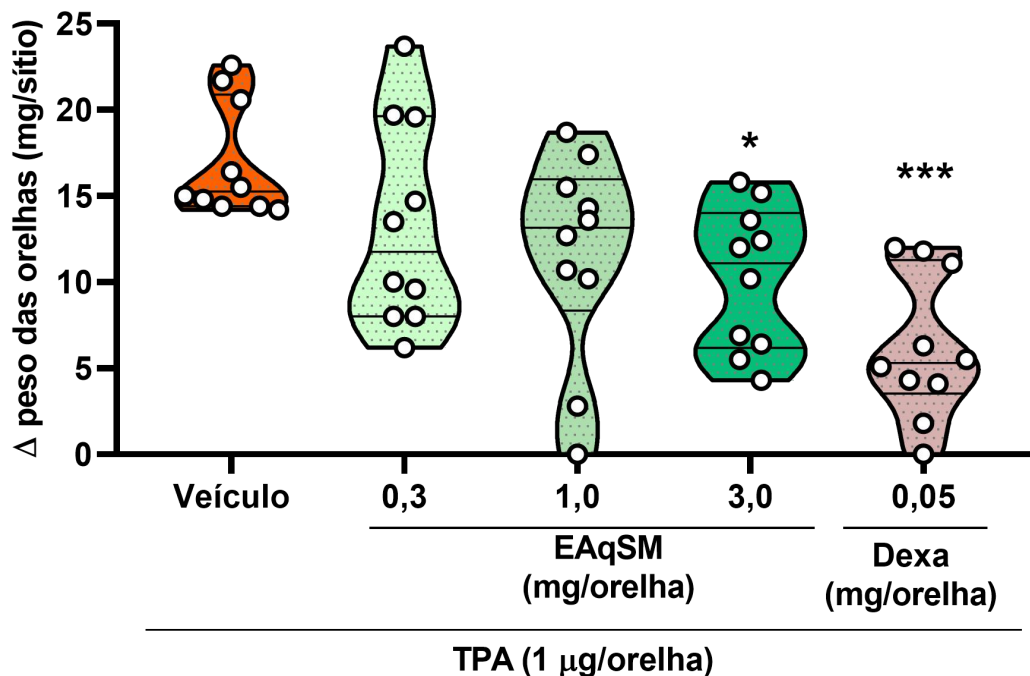
\*EAqSM = Extrato de seda de milho (*S. maydis*). Resultados expressos em média ( $n = 3$ ) de três experimentos independentes  $\pm$  desvio padrão. Realizada ANOVA de uma via seguida pelo teste de Tukey como post-hoc. Fonte: próprio autor.

### 3.5 Avaliação do potencial efeito anti-inflamatório em modelo de edema de orelha em camundongos

Para se avaliar a atividade anti-inflamatória do EAqSM, foi utilizado um diéster de forbol, o 12-O-tetradecanoylforbol-13-acetate (TPA), substância amplamente utilizada em estudos *in vivo* (Gutiérrez-Román et al., 2020; Huang et al., 2025; Khan et al., 2021; Young; Wagner; Spires, 1983).

A figura a seguir ilustra os resultados observados no edema de orelha, o qual foi avaliado a partir da pesagem da orelha direita (induzida) e subtraída da orelha esquerda (não induzida) no mesmo animal (figura 10).

**Figura 8** - Efeito do extrato aquoso da seda do milho (EAqSM) em modelo murino de edema de orelha.

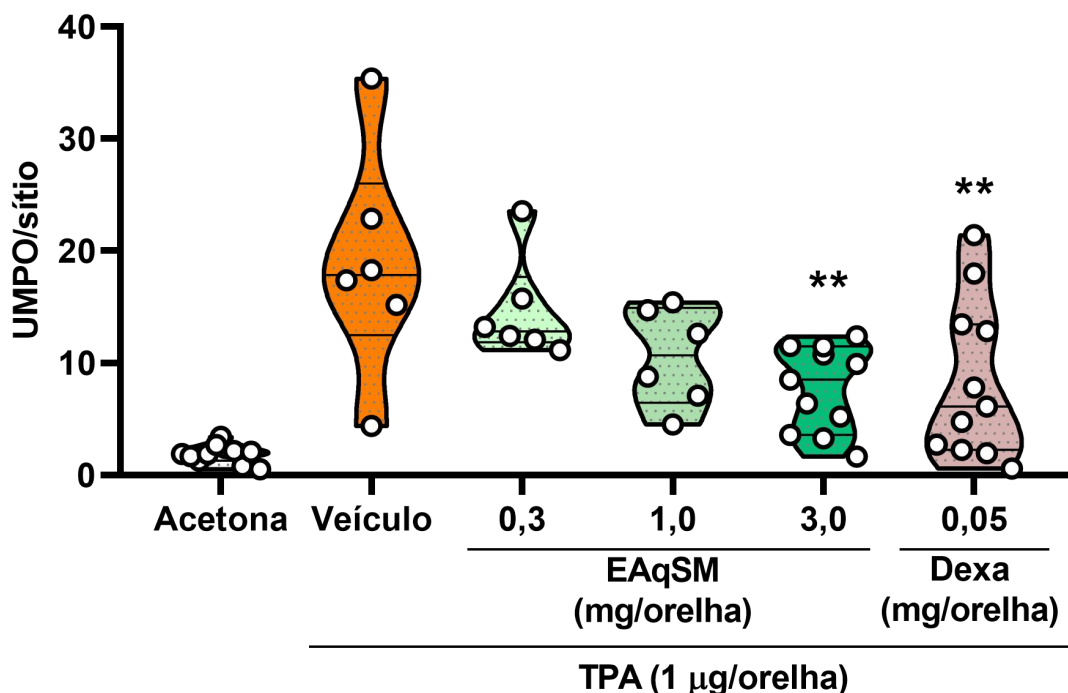


\*EAqSM = Extrato de seda de milho (*S. maydis*). A variação das massas das orelhas (massa da orelha direita subtraída da massa da orelha esquerda) é mostrada em mg/sítio para os grupos veículo, 0,3, 1,0 e 3,0 mg de EAqSM/orelha e 0,05 (mg de dexametasona/orelha). Os resultados foram expressos como a mediana e o intervalo interquartil com a distribuição de pontos e analisados por ANOVA de uma via e teste post-hoc de Tukey. \* $p=0,0303$  e \*\*\* $p<0,0001$  vs grupo acetona. Fonte: próprio autor.

Pode-se observar que a administração de TPA induziu aumento na massa dos sítios coletados, indicando que este composto foi eficaz na indução do processo inflamatório. Foi possível observar menor edema de orelha quando aplicados 3,0 mg de EAqSM/orelha ( $p=0,0303$ ), demonstrando o efeito anti-inflamatório do EAqSM. Além disso, nos animais tratados com dexametasona (0,05 mg/orelha) observou-se menor massa dos sítios ( $p<0,001$ ) quando comparada ao grupo induzido e não tratado. A partir da análise ANOVA, foi observado um valor  $F_{(4,45)} = 6,63$ , aliado ao valor de  $p<0,05$ , indicando diferença significativa.

A figura 11 mostra os resultados obtidos para a atividade de mieloperoxidase (MPO) nos tecidos coletados.

**Figura 9** - Efeito do extrato aquoso da seda do milho (EAqSM) na atividade de mieloperoxidase (MPO) na orelha.



\*EAqSM = Extrato de seda de milho (*S. maydis*). Atividade de MPO nos grupos acetona (orelha contralateral, não induzida), veículo (não tratado) ou tratado com 0,3, 1,0 e 3,0 (massa de EAqSM em mg/orelha para cada animal induzido); 0,05 (mg/orelha de dexametasona). Os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão e analisados por ANOVA de uma via e teste pos-hoc de Tukey. \*\* $p < 0,05$  vs grupo veículo (água destilada). Fonte: próprio autor.

Corroborando os resultados para a massa do edema, a quantificação da atividade de MPO mostrou-se aumentada no grupo induzido por TPA e sem tratamento (grupo "Veículo") quando comparado ao grupo acetona. Quando administrados 3,0 mg de EAqSM nas orelhas, foi encontrada menor atividade de MPO ( $p=0,0029$ ), assim como no grupo tratado com dexametasona a 0,05 mg/orelha ( $p=0,0059$ ). A partir da análise ANOVA, foi observado um valor  $F_{(4,45)} = 9,045$ , aliado ao valor de  $p < 0,0001$ , indicando diferença significativa.

## 4 DISCUSSÃO

O interesse pelo estudo de compostos fenólicos vem crescendo em várias áreas. Há estudos buscando otimizar processos de extração, comparando diferentes amostras, verificando a aplicabilidade por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo* e até a aplicação na indústria de alimentos (Albuquerque et al., 2021; De Jesus et al., 2024; Jesus et al., 2025; Rathee et al., 2023). Logo, torna-se de interesse a quantificação e a identificação de compostos bioativos em uma vasta gama de plantas herbáceas, principalmente por conta de sua correlação com a atividade antioxidante e com potenciais benefícios à saúde (Foss; Przybyłowicz; Sawicki, 2022). No EAqSM, os teores tanto para fenólicos quanto para flavonoides totais encontrados foram expressivos, sendo que o conteúdo de fenólicos totais correspondeu a aproximadamente 2x mais do que os flavonoides totais. Estes compostos são conhecidos por diversas funções, dentre as quais podem-se destacar atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana, anticâncer, antidiabética, neuroprotetora e antiobesogênica. Os flavonoides são um subgrupo dentro dos compostos fenólicos, sendo importantes, não só pelos efeitos biológicos supracitados, mas também por fornecerem características de cor a produtos naturais (Alara; Abdurahman; Ukaegbu, 2021).

Estudos têm demonstrado que resíduos provenientes do processamento de alimentos contêm teores significativos de compostos bioativos que podem ser aproveitados, evidenciando meio de desenvolvimento importante da bioeconomia sustentável, tendo em vista que os chamados biorresíduos representam porcentagem significativa no processamento de alimentos (Albuquerque et al., 2021; De Miera et al., 2023; Jimenez-Lopez et al., 2020). Em tempo, vale ressaltar que o uso de distintas técnicas (ultrassom, extração convencional ou fluido supercrítico), variáveis (taxa de solvente para amostra, tempo de extração e temperatura), tipo de solvente utilizado (água ou metanol aquoso) ou maturação da amostra alteram significativamente o teor de compostos fenólicos. Estas observações foram reportadas, usando como amostra o milho, com distintos modelos de extração de compostos bioativos, que resultaram na variação de 64,12 a 143,89 mg EAG/100 g (Faiza et al., 2023). Noutro estudo empregando metanol e etanol, em percentuais diversos, os resultados para substâncias fenólicas totais variaram de 300 a 400 mg EAG/100 g de extrato (Dong et al., 2014).

Ademais, a literatura científica mostra claramente que o teor destes compostos varia de acordo com diversos fatores, sejam eles extrínsecos ou intrínsecos, o que explica variações entre os resultados obtidos. Nesta vertente, numa pesquisa que avaliou o teor de fenólicos e atividade antioxidante em distintas variedades de seda de milho e estágios de maturação, verificou que estágios “verde” e “maduro” da seda de milho apresentam maiores teores de compostos bioativos e maior atividade antioxidante se comparado com amostras mais avançadas no processo de senescência, além de haver diferença significativa entre distintas variedades de milho (Sarepoua et al., 2015). Aliada à quantificação total, a identificação de diversos compostos fenólicos por espectrometria de massas, tais como ácido ferúlico, cafeico e quínico, reforça a presença desta classe de substâncias na amostra. Os resultados obtidos no presente trabalho confirmam a presença de compostos fenólicos na SM, os quais podem estar correlacionados a atividades biológicas relevantes.

A atividade antioxidante refere-se à capacidade que certas substâncias (a exemplo dos compostos fenólicos) têm de inibir a ação de radicais livres, agindo de forma direta ou indireta. Vários métodos podem ser empregados para analisar a atividade antioxidante de alimentos, amostras biológicas, dentre outros (GULCIN, 2020). Assim, o efeito antioxidante *in vitro* do extrato da seda do milho foi avaliado nos métodos de redução de radicais sintéticos DPPH<sup>•</sup> e ABTS<sup>•+</sup>, de capacidade de redução do íon ferro (FRAP) e de quelante de Fe<sup>2+</sup>, além da inibição da peroxidação lipídica pela descoloração ao β-caroteno.

O EAqSM foi reduziu significativamente os radicais DPPH<sup>•</sup> e ABTS<sup>•+</sup>, cujos resultados foram expressos em percentual de radical remanescente e IC<sub>50</sub>, o qual se refere à concentração necessária para reduzir o radical em 50%, com valor. A diferença de atividade antioxidante observada entre as concentrações em ambos os métodos configura o efeito concentração-resposta do extrato, sendo a capacidade antioxidante aumentada proporcionalmente à concentração do EAqSM. Tais achados reforçam que os compostos presentes no extrato, como ácidos fenólicos e flavonoides, podem atuar doando elétrons ou íons de hidrogênio, estabilizando radicais livres.

O 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) é um radical sintético comumente utilizado em análises *in vitro* que buscam verificar atividade antioxidante, sendo

considerado um método simples, rápido e econômico que se baseia na descoloração do radical, que originalmente se encontra na tonalidade violeta e passa a amarelo-clara (GULCIN, 2020). Em várias pesquisas científicas, esse método é empregado para avaliar a atividade antioxidante em extratos vegetais, incluindo derivados da seda de milho (Al Talebi et al., 2023; Wang et al., 2022). O método de redução do ABTS<sup>•+</sup> baseia-se na interação entre compostos antioxidantes e o radical ativado a partir da reação de oxidação com persulfato de potássio, formando um cromóforo azul/verde com absorção máxima em comprimentos de onda que variam de 645 a 815 nm, sendo possível calcular o percentual de atividade antioxidante a partir da descoloração do meio reacional (Re et al., 1999). Os mecanismos do ensaio baseiam-se na doação de átomos de hidrogênio e na reação de transferência de elétrons (*electron transfer reaction* (SET)) (Cano et al., 2023)

Em relação à capacidade de redução do íon férrico (FRAP), observou-se que o EAqSM também apresentou atividade antioxidante expressiva, demonstrando que, no extrato aquoso liofilizado de *S. maydis*, há substâncias capazes de reduzir o ferro de sua forma Fe<sup>3+</sup> (ferro férrico) para Fe<sup>2+</sup> (ferro ferroso) a partir da doação de elétrons. Assim como no ensaio com o uso de Fe<sup>2+</sup> e ferrozina, no qual verificou-se pronunciada capacidade quelante do extrato. Este método se baseia na reação entre ferrozina e Fe<sup>2+</sup>, a qual gera um cromóforo de coloração lilás com absorção máxima na faixa de 562 nm no ultravioleta. O efeito quelante foi observado, principalmente, na maior concentração.

A interação do extrato com o ferro, verificada pelos experimentos supracitados (FRAP e capacidade quelante de Fe<sup>2+</sup>), é de suma importância, haja visto que, no organismo, Fe<sup>2+</sup> atua em vários processos biológicos. Contudo, por conta de sua atividade redox, também pode participar da Reação de Fenton, gerando diversos radicais livres que podem interagir com estruturas biológicas, causando estresse oxidativo e, em situação exacerbada, dano a essas estruturas (WINTERBOURN, 1995). Nesse aspecto, substâncias capazes de quelar o Fe<sup>2+</sup> são de grande valia, pois podem se ligar a este composto inibindo sua ação pró-oxidante.

Por fim, foi realizado o teste de inibição da perda de cor do β-caroteno resultante da oxidação causada pelos radicais livres gerados pela oxidação do ácido linoleico na presença de água oxigenada (Ahmed et al., 2022). A partir dos

resultados observados, é possível destacar que o EAqSM pode atuar inibindo radicais livres lipídicos, bloqueando, assim, reações oxidativas.

Em conjunto, estes resultados demonstram que o extrato aquoso de *S. maydis* contém compostos antioxidantes capazes de atuar por distintos mecanismos antioxidantes. Tais descobertas podem estar relacionadas à presença de compostos bioativos que foram caracterizados no extrato, principalmente substâncias fenólicas, como, por exemplo, ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido gálico, (E)-*p*-cumárico, etc, que contêm hidroxilas e anéis aromáticos, o que confere elevada atividade antioxidante a esses compostos.

Antes da realização do ensaio *in vivo*, foi avaliada a citotoxicidade do EAqSM, cujo extrato apresentou resultado positivo na viabilidade celular. Para se analisar a segurança de produtos naturais, é essencial o estudo da toxicidade. Para tal, a avaliação de citotoxicidade em fibroblastos L929 é um método vastamente utilizado que permite analisar de forma simples o potencial risco tóxico de substâncias em células, um passo inicial no entendimento dos potenciais efeitos tóxicos, e na avaliação de diversos tipos de amostras (Nizioł-Lukaszewska; Furman-Toczek; Zagórska-Dziok, 2018). Portanto, antes de realizar quaisquer ensaios *in vivo*, o teste de citotoxicidade torna-se necessário.

Para se avaliar a atividade anti-inflamatória do EAqSM, foi utilizado um diéster de forbol, o 12-O-tetradecanoylforbol-13-acetate (TPA), substância amplamente utilizada em estudos *in vivo* (Gutiérrez-Román et al., 2020; Huang et al., 2025; Khan et al., 2021; Young; Wagner; Spires, 1983). O método *in vivo* utilizado no presente trabalho é baseado na indução do processo inflamatório agudo a partir do TPA, um forbol éster com efeito irritante sobre a pele (Hecker; Schmidt, 1974) denotando a inflamação caracterizada por vasodilatação, eritema, alterações na permeabilidade vascular, acúmulo de neutrófilos e hiperplasia epidérmica (De Young et al., 1989; Stanley et al., 1991a; Young; Wagner; Spires, 1983). Este processo é causado pela rápida ativação da via da proteína quinase C, culminando no aumento de eicosanoides como prostaglandina E<sub>2</sub> e leucotrieno B<sub>4</sub>, com a ativação adicional da via das quinases de proteínas ativadas por mitógenos (MAPKs) e aumento de interleucinas pró-inflamatórias, como a IL-1β e o TNF-α (Gutiérrez-Román et al., 2020).

Estudos têm demonstrado que tanto ácidos fenólicos quanto flavonoides isolados apresentam efeito anti-inflamatório em modelo de edema por TPA.

Em experimento utilizando TPA como agente indutor do processo inflamatório, foi observada redução do edema de orelha por terpenoides e flavonoides isolados de *Baccharis conferta* Kunth, resultando em 76 a 94% de inibição da inflamação (Gutiérrez-Román et al., 2020). Flavonoides, tais como naringenina, naringenina chalcona e quercetina, apresentaram efeitos na redução da permeabilidade vascular e do edema induzido por TPA (Escribano-Ferrer et al., 2019b). Logo, extratos ricos em substâncias fenólicas podem reduzir significativamente parâmetros diretos e indiretos da inflamação (Kao et al., 2007).

Outros trabalhos verificaram o teor de compostos bioativos na seda de milho a partir da extração por distintos solventes. Fougère et al. (2023) caracterizaram o extrato hidroetanólico da seda de milho utilizando técnica de HPLC/HRMS/MS, possibilitando a identificação de 67 compostos fenólicos distintos, tais como ácido quínico, cafeico, cumárico, maisina e 3'-metoximaisina (Fougère et al., 2023). É importante ressaltar que estudos prévios, incluindo revisão sistemática de estudos pré-clínicos, demonstraram que compostos bioativos, incluindo a maisina, apresentaram efeitos neuroprotetores significativos (Choi et al., 2014a; De Souza et al., 2025).

Em estudo desenvolvido com indução de edema de orelha pelo xileno e tratamento com extrato etanólico de seda de milho, via oral, na dose de 200 mg/kg, demonstrou redução significativa da massa do edema, apontando para uma potencial ação anti-inflamatória em modelo de curto período (intervalo de 30 min entre indução/tratamento e eutanásia) (Jeong et al., 2017).

Um parâmetro importante a ser analisado no processo inflamatório agudo é a mieloperoxidase (MPO), enzima que apresenta um grupamento heme (é considerada uma heme-peroxidase) e catalisa a oxidação de um grande número de substratos, estando presente em neutrófilos, os quais degranulam no local da infecção com o intuito de combater o agente infeccioso e solucionar a doença, atuando diretamente no processo inflamatório (Winterbourn; Vissers; Kettle, 2000). A MPO é uma enzima presente em grânulos azurófilos de leucócitos polimorfonucleares, como os neutrófilos, e é utilizada como marcador dessas células (Stanley et al., 1991b). Quantificar a atividade desta enzima é importante, pois o TPA

induz a formação de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), substrato inicial utilizado pela MPO (Kao et al., 2007). Dentre os produtos derivados da ação da MPO, destaca-se o ácido hipocloroso (HOCl), um potente bactericida. Este é um dos precursores moleculares que se destacam na geração de radicais livres no organismo, tais como radical hidroxila (<sup>•</sup>OH, <sup>•</sup>Cl, derivados da peroxidação lipídica) (Panasenکو; Gorudko; Sokolov, 2013). Portanto, os presentes resultados demonstram que o extrato de seda de milho, o qual apresenta em sua constituição uma variada gama de substâncias antioxidantes como discutido previamente (Tabela 4), pode agir por via tópica, possivelmente a partir da redução de radicais livres ou inibindo a ação da MPO agindo como agentes quelantes ou redutores do ferro, tendo em vista a redução da inflamação observada pela massa dos sítios aliada à redução da enzima MPO. Em estudo que objetivou analisar diferentes cultivares de amora-preta, observou-se que o teor de fenólicos totais e os resultados de FRAP tinham correlação linear positiva com a redução do edema e da atividade da MPO, indicando haver correlação positiva entre atividade antioxidante e efeito anti-inflamatório (Srivastava et al., 2010). Ademais, outro mecanismo possível é a redução da disponibilidade de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para a enzima MPO. Em estudo analisando polifenóis de extrato aquoso de *Crataegus pinnatifida* em modelo de edema dérmico, foi observada uma redução significativa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e da enzima MPO (Kao et al., 2007).

Verifica-se na literatura apenas um estudo (Jeong et al., 2017) analisou o efeito do extrato de *Stigma maydis* em modelo de edema de orelha, como previamente citado. Contudo, o tratamento utilizado pelos autores foi por via oral, diferente do proposto no presente estudo, o que evidencia o aspecto inovador apresentado e a possibilidade de utilizar o extrato em formulações de aplicação tópica.

## **5 Considerações finais**

A partir dos resultados obtidos, verificou-se que o extrato aquoso da seda de milho contém compostos bioativos, tais como os compostos fenólicos, e atividade antioxidante por distintos mecanismos *in vitro*. A potencial atividade anti-inflamatória observada a partir da redução do edema e da MPO, pode ser devida à presença dos fenólicos, agindo como substâncias redutoras ou quelantes.

## **6 PERSPECTIVAS FUTURAS**

Perante os resultados observados, que apontam para um potencial efeito anti-inflamatório do extrato aquoso da seda de milho, análises adicionais são essenciais para examinar esse efeito com maior clareza . Dentre os quais, pode-se destacar a análise dos tecidos a partir da histologia, formação de hidroperóxidos, citocinas e verificar a possibilidade de se criar formulação que solubilize e otimize a absorção do extrato por via tópica.

## 7 CONCLUSÕES

A partir da revisão sistemática, conclui-se que a seda de milho e seus compostos isolados, principalmente isoorientina e maisina, podem desempenhar potenciais efeitos neuroprotetores por variados mecanismos de ação, destacando-se a atividade antioxidante, a inibição da neuroinflamação, da formação de agregados  $\beta$ -amiloides, da atividade da GSK3 $\beta$ , apoptose neuronal, dentre outros.

Pode-se concluir, a partir do estudo experimental, que o extrato aquoso de seda de milho apresenta potenciais efeitos terapêuticos frente ao processo inflamatório, ressaltando-se pontos principais:

- Foi possível identificar potenciais compostos bioativos presentes na amostra, destacando-se a expressiva variedade de compostos verificada por espectrometria de massas, incluindo diversos compostos fenólicos;
- Significativo efeito antioxidante *in vitro* pelos métodos DPPH, ABTS, FRAP, atividade quelante e oxidação de betacaroteno, demonstrando múltiplos mecanismos de ação, os quais, segundo a literatura, podem se correlacionar com efeitos anti-inflamatórios *in vivo*;
- Citotoxicidade não observada em ensaio de viabilidade celular em fibroblastos L929, demonstrando ser um extrato seguro;
- Efeito anti-inflamatório observado quando administrado 3,0 mg em cada orelha, sendo observada redução na massa do edema e quantificação de mieloperoxidase.

Aliados aos achados reunidos pela revisão sistemática, os resultados dos experimentos supracitados demonstram que *S. maydis* pode ser não apenas uma importante fonte de compostos bioativos para a saúde humana, mas também uma fonte de compostos biologicamente ativos para o tratamento ou prevenção de distúrbios biológicos, principalmente no que tange a doenças inflamatórias locais ou até mesmo processos de neurodegeneração, os quais envolvem uma complexa rede de mecanismos abrangendo estresse oxidativo e neuroinflamação. Ademais, estimula-se a produção de trabalhos que tornem mais robustas quaisquer inferências acerca das atividades anti-inflamatórias no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos.

## REFERÊNCIAS

- ABDULKHALEQ, L. A. *et al.* The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. **Veterinary World**, v. 11, n. 5, p. 627–635, maio 2018.
- AHMED, Dildar *et al.* Study of anti-diabetic, beta-carotene-bleaching inhibiting and iron chelating properties of *Carissa opaca* root extracts. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, p. e18628, 2022.
- AL TALEBI, Z. *et al.* Chemical Analysis, Antioxidant, and Antibacterial Potential of Aqueous Extract of Broccoli (*Brassica oleracea*) Using GC-ms. **Archives of Razi Institute**, v. 78, n. 2, p. 593–599, 30 abr. 2023.
- ALARA, Oluwaseun Ruth; ABDURAHMAN, Nour Hamid; UKAEGBU, Chinonso Ishamel. Extraction of phenolic compounds: A review. **Current Research in Food Science**, v. 4, p. 200–214, 2 abr. 2021.
- ALBUQUERQUE, Bianca R. *et al.* Phenolic compounds: current industrial applications, limitations and future challenges. **Food & Function**, v. 12, n. 1, p. 14–29, 18 jan. 2021.
- ALVARADO-DÍAZ, Carla S. *et al.* Inhibitory effect of saccharides and phenolic compounds from maize silks on intestinal  $\alpha$ -glucosidases. **Journal of food biochemistry**, v. 43, n. 7, p. e12896, jul. 2019.
- AOURABI, Sarra; SFAIRA, Mouhcine; MAHJoubi, Fatima. Optimization of Ultrasound-Assisted Extraction of Polyphenol Content from *Zea mays* Hairs (Waste). **TheScientificWorldJournal**, v. 2020, p. 5072938, 2020.
- ARULSELVAN, Palanisamy *et al.* Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 5276130, 2016a.
- ARULSELVAN, Palanisamy *et al.* Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 5276130, 2016b.
- BARTELS, Tim; DE SCHEPPER, Sebastiaan; HONG, Soyon. Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. **Science**, 2020.
- BINDU, Samik; MAZUMDER, Somnath; BANDYOPADHYAY, Uday. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, v. 180, p. 114147, out. 2020.

BONFIM, Rangel R. *et al.* Isopropoxy-carvacrol, a derivative obtained from carvacrol, reduces acute inflammation and nociception in rodents. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 115, n. 3, p. 237–243, set. 2014.

BOWLIN, Allison E. Fetz, Gary L. Neutrophil Extracellular Traps: Inflammation and Biomaterial Preconditioning for Tissue Engineering - Allison E. Fetz, Gary L. Bowlin, 2022. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, 19 abr. 2022.

BRADLEY, Peter P. *et al.* Measurement of Cutaneous Inflammation: Estimation of Neutrophil Content with an Enzyme Marker. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 206–209, mar. 1982.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25–30, 1995.

BRASIL, Flávia Bittencourt *et al.* The C-glucosyl flavone isoorientin pretreatment attenuates the methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunction in the human neuroblastoma SH-SY5Y cells: role for the AMPK-PI3K/Akt/Nrf2/γ-GCL/GSH axis. **Metabolic Brain Disease**, v. 38, n. 2, p. 437–452, fev. 2023.

CAMPBELL, Arezo. Inflammation, neurodegenerative diseases, and environmental exposures. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1035, p. 117–132, dez. 2004.

CANO, Antonio *et al.* ABTS/TAC Methodology: Main Milestones and Recent Applications. **Processes**, v. 11, n. 1, 5 jan. 2023.

CASTRO-GOMEZ, Sergio; HENEKA, Michael T. Innate immune activation in neurodegenerative diseases. **Immunity**, v. 57, n. 4, p. 790–814, 9 abr. 2024.

CERCATO, Luana M. *et al.* Reduced cutaneous inflammation associated with antioxidant action after topical application of the aqueous extract of *Annona muricata* leaves. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 307–315, fev. 2021.

CHAITTIANAN, Rungsiri; SUTTHANUT, Khaetthareeya; RATTANATHONGKOM, Ariya. Purple corn silk: A potential anti-obesity agent with inhibition on adipogenesis and induction on lipolysis and apoptosis in adipocytes. **Journal of ethnopharmacology**, v. 201, p. 9–16, 6 abr. 2017.

CHAVDA, Vivek P.; FEEHAN, Jack; APOSTOLOPOULOS, Vasso. **Inflammation: The Cause of All Diseases**. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/13/22/1906>>. Acesso em: 3 jan. 2026.

CHEN, Daili *et al.* TNF- $\alpha$  Induces Neutrophil Apoptosis Delay and Promotes Intestinal Ischemia-Reperfusion-Induced Lung Injury through Activating JNK/FoxO3a Pathway. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 8302831, 29 dez. 2021.

CHOI, Doo *et al.* Neuroprotective effects of corn silk maysin via inhibition of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptotic cell death in SK-N-MC cells. **Life Sciences**, v. 109, n. 1, p. 57–64, 25 jul. 2014a.

CHOI, Jae Sue *et al.* The effects of C-glycosylation of luteolin on its antioxidant, anti-Alzheimer's disease, anti-diabetic, and anti-inflammatory activities. **Archives of Pharmacal Research**, v. 37, n. 10, p. 1354–1363, out. 2014b.

CHOPRA, Bhawna; DHINGRA, Ashwani Kumar. Natural products: A lead for drug discovery and development. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 9, p. 4660–4702, set. 2021.

COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO (CONAB). **Brasil deve produzir 299,27 milhões de toneladas de grãos na safra 2023/2024**. Disponível em: <<https://www.conab.gov.br/ultimas-noticias/5615-brasil-deve-produzir-299-27-milhoes-de-toneladas-de-graos-na-safra-2023-2024>>. Acesso em: 6 jan. 2025.

CONFORTI, Filomena *et al.* Protection against neurodegenerative diseases of Iris pseudopumila extracts and their constituents. **Fitoterapia**, v. 80, n. 1, p. 62–67, jan. 2009.

DA HORA, Natan R. S. *et al.* Identification of bioactive metabolites from corn silk extracts by a combination of metabolite profiling, univariate statistical analysis and chemometrics. **Food chemistry**, v. 365, p. 130479, 15 dez. 2021.

DE ARAÚJO, Fábio Fernandes *et al.* Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. **Food Chemistry**, v. 338, p. 127535, 15 fev. 2021.

DE JESUS, Raphael Amancio *et al.* Microwave and ultrasound extraction of antioxidant phenolic compounds from Lantana camara Linn. leaves: Optimization, comparative study, and FT-Orbitrap MS analysis. **Phytochemical analysis: PCA**, v. 35, n. 4, p. 889–902, jun. 2024.

DE MIERA, Blanca Sáenz *et al.* Recovery of Phenolic Compounds from Orange Peel Waste by Conventional and Assisted Extraction Techniques Using Sustainable Solvents. **Frontiers in Bioscience (Elite Edition)**, v. 15, n. 4, p. 30, 12 dez. 2023.

DE SOUZA, Daniel Alves *et al.* Neuroprotective effect of corn silk (*Zea mays* L.) and its isolated compounds in neurodegenerative diseases: a review of pre-clinical studies. **Natural Product Research**, 3 mar. 2025.

DE YOUNG, L. M. *et al.* Edema and cell infiltration in the phorbol ester-treated mouse ear are temporally separate and can be differentially modulated by pharmacologic agents. **Agents and Actions**, v. 26, n. 3–4, p. 335–341, mar. 1989.

DENNING, Naomi-Liza *et al.* DAMPs and NETs in Sepsis. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2536, 30 out. 2019.

DONG, Jianwei *et al.* Antioxidant Activities and Phenolic Compounds of Cornhusk, Corncob and Stigma Maydis. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2014.

DRUMMOND, Eleanor *et al.* Phosphorylated tau interactome in the human Alzheimer's disease brain. **Brain**, v. 143, n. 9, p. 2803–2817, 19 ago. 2020.

EL-GHORAB, Ahmed; EL-MASSRY, Khaled F.; SHIBAMOTO, Takayuki. Chemical composition of the volatile extract and antioxidant activities of the volatile and nonvolatile extracts of Egyptian corn silk (*Zea mays* L.). **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 55, n. 22, p. 9124–9127, 31 out. 2007.

ESCRIBANO-FERRER, Elvira *et al.* *In Vivo* Anti-inflammatory and Antiallergic Activity of Pure Naringenin, Naringenin Chalcone, and Quercetin in Mice. **Journal of Natural Products**, v. 82, n. 2, p. 177–182, 22 fev. 2019a.

ESCRIBANO-FERRER, Elvira *et al.* *In Vivo* Anti-inflammatory and Antiallergic Activity of Pure Naringenin, Naringenin Chalcone, and Quercetin in Mice. **Journal of Natural Products**, v. 82, n. 2, p. 177–182, 22 fev. 2019b.

ESTADOS UNIDOS. **Production, Supply and Distribution Online: Custom Query for Corn (0440000)**. Disponível em: <<https://fas.usda.gov/data/production/commodity/0440000>>. Acesso em: 4 jan. 2025.

FAIZA, Neelam *et al.* Valorization and characterization of corn by-product polyphenols through green extraction technologies. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1107067, 9 maio 2023.

FOSS, Kamil; PRZYBYŁOWICZ, Katarzyna E.; SAWICKI, Tomasz. Antioxidant Activity and Profile of Phenolic Compounds in Selected Herbal Plants. **Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)**, 2 jul. 2022.

FOUGÈRE, Laëticia *et al.* Characterization of Corn Silk Extract Using HPLC/HRMS/MS Analyses and Bioinformatic Data Processing. **Plants**, v. 12, n. 4, p. 721, 6 fev. 2023.

FOX, Sarah *et al.* Neutrophil Apoptosis: Relevance to the Innate Immune Response and Inflammatory Disease. **Journal of Innate Immunity**, v. 2, n. 3, p. 216–227, abr. 2010.

GERMOLEC, Dori R. *et al.* Markers of Inflammation. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 1803, p. 57–79, 2018a.

GERMOLEC, Dori R. *et al.* Markers of Inflammation. *In*: DEWITT, Jamie C.; ROCKWELL, Cheryl E.; BOWMAN, Christal C. (Orgs.). **Immunotoxicity Testing**. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York, 2018b. v. 1803 p. 57–79.

GULATI, Amisha *et al.* Anti-cancerous effect of corn silk: a critical review on its mechanism of action and safety evaluation. **3 Biotech**, v. 13, n. 7, p. 246, jul. 2023.

GUO, Qingwen *et al.* Structural characterization of corn silk polysaccharides and its effect in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced oxidative damage in L6 skeletal muscle cells. **Carbohydrate Polymers**, v. 208, p. 161–167, 15 mar. 2019.

GUO, Ran; WANG, Hao; CUI, Na. Autophagy Regulation on Pyroptosis: Mechanism and Medical Implication in Sepsis. **Mediators of Inflammation**, v. 2021, p. 9925059, 24 jun. 2021.

GUTIÉRREZ-ROMÁN, Ana Silvia *et al.* Effect of Terpenoids and Flavonoids Isolated from *Baccharis conferta* Kunth on TPA-Induced Ear Edema in Mice. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 6, p. 1379, 18 mar. 2020.

HA, Ae Wha *et al.* Acute and Subacute Toxicity Evaluation of Corn Silk Extract. **Preventive nutrition and food science**, v. 23, n. 1, p. 70–76, mar. 2018.

HAMZAH, Nurraihana; SAFUAN, Sabreena; WAN ISHAK, Wan Rosli. Potential Effect of Polyphenolic-Rich Fractions of Corn Silk on Protecting Endothelial Cells against High Glucose Damage Using In Vitro and In Vivo Approaches. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 12, 16 jun. 2021.

HASANUDIN, Khairunnisa; HASHIM, Puziah; MUSTAFA, Shuhaimi. Corn silk (*Stigma maydis*) in healthcare: a phytochemical and pharmacological review. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 17, n. 8, p. 9697–9715, 13 ago. 2012.

HECKER, E.; SCHMIDT, R. Phorbol esters--the irritants and cocarcinogens of *Croton Tiglium* L. **Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe = Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Progres Dans La Chimie Des Substances Organiques Naturelles**, v. 31, n. 0, p. 377–467, 1974.

HERWALD, Heiko; EGESTEN, Arne. On PAMPs and DAMPs. **Journal of Innate Immunity**, v. 8, n. 5, p. 427–428, ago. 2016.

HO, Tin-Yun *et al.* Corn Silk Extract and Its Bioactive Peptide Ameliorated Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Mice via the Nuclear Factor- $\kappa$ B Signaling Pathway. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 4, p. 759–768, 1 fev. 2017.

HUANG, Zebin *et al.* Synergistic Anti-Inflammatory Effects of Dibenzoylmethane and Silibinin: Insights From LPS-Induced RAW 264.7 Cells and TPA-Induced Mouse Model. **Chemistry & Biodiversity**, v. 22, n. 5, p. e202402567, maio 2025.

IBRAHIM, Bassant MM. *et al.* A pharmacological and toxicological biochemical study of cardiovascular regulatory effects of hibiscus, corn silk, marjoram, and chamomile. **Heliyon**, v. 10, n. 1, p. e22659, 22 dez. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **PAM 2023: Safra bate recorde, mas valor da produção cai | Agência de Notícias**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/41296-pam-2023-safra-bate-recorde-mas-valor-da-producao-cai>>. Acesso em: 4 jan. 2025.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Milho em grão**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/milho-em-grao/br>>. Acesso em: 4 jan. 2025.

JEONG, Yun Hee *et al.* Maydis Stigma Elicits Analgesia and Blocks Edema in Mice and Inhibits Inflammation in Macrophages. **The American Journal of Chinese Medicine**, v. 45, n. 07, p. 1477–1496, jan. 2017.

JESUS, Raphael Amancio de *et al.* Comparative analysis of phenolic extracts obtained from *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown leaves by microwave-assisted extraction using eco-friendly solvents. **Food Chemistry**, v. 474, p. 143166, 15 maio 2025.

JIAO, Yan *et al.* Development and Utilization of Corn Processing by-Products: A Review. **Foods**, v. 11, n. 22, p. 3709, 18 nov. 2022.

JIMENEZ-LOPEZ, C. *et al.* Agriculture waste valorisation as a source of antioxidant phenolic compounds within a circular and sustainable bioeconomy. **Food & Function**, v. 11, n. 6, p. 4853–4877, 2020.

KAN, Asuman *et al.* In-vitro neuroprotective properties of the Maydis stigma extracts from four corn varieties. **International journal of food sciences and nutrition**, v. 63, n. 1, p. 1–4, fev. 2012.

KAO, Erl-Shyh *et al.* Effects of polyphenols derived from fruit of *Crataegus pinnatifida* on cell transformation, dermal edema and skin tumor formation by phorbol ester application. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 10, p. 1795–1804, out. 2007.

KAUR, Samandeep; PANESAR, Parmjit S.; CHOPRA, Harish K. Citrus processing by-products: an overlooked repository of bioactive compounds. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 63, n. 1, p. 67–86, 2023.

KHAN, Imran *et al.* Bamboo leave extract ameliorated 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) induced ear inflammation by reducing MAP kinase levels and NF- $\kappa$ B activation in mice model. **Natural Product Research**, v. 35, n. 23, p. 5299–5303, dez. 2021.

KIM, Buyun; LEE, Ki Yong; PARK, Byoungduck. Isoorientin Inhibits Amyloid  $\beta$ 25–35-Induced Neuronal Inflammation in BV2 Cells by Blocking the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. **Molecules**, v. 26, n. 22, p. 7056, 22 nov. 2021.

KO, Yong-Hyun *et al.* Isoorientin improves scopolamine-induced cognitive impairments by restoring the cholinergic system, antioxidant defense, and p-CREB/BDNF signaling in the hippocampus and frontal cortex. **Archives of Pharmacal Research**, v. 42, n. 8, p. 722–731, ago. 2019.

KUSIAK, Aleksandra; BRADY, Gareth. Bifurcation of signalling in human innate immune pathways to NF- $\kappa$ B and IRF family activation. **Biochemical Pharmacology**, v. 205, p. 115246, 1 nov. 2022.

KWON, Hyuk Sung; KOH, Seong-Ho. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. **Translational Neurodegeneration**, v. 9, p. 42, 26 nov. 2020.

LAPČÍK, Lubomír *et al.* A Physicochemical Study of the Antioxidant Activity of Corn Silk Extracts. **Foods**, v. 12, n. 11, p. 2159, 26 maio 2023.

LEE, Chang Won *et al.* Corn silk maysin ameliorates obesity in vitro and in vivo via suppression of lipogenesis, differentiation, and function of adipocytes. **Biomedicine**

**& pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 93, p. 267–275, set. 2017.

LEE, Jisun *et al.* Corn silk maysin induces apoptotic cell death in PC-3 prostate cancer cells via mitochondria-dependent pathway. **Life sciences**, v. 119, n. 1–2, p. 47–55, 5 dez. 2014.

LERI, Manuela *et al.* Maysin plays a protective role against  $\alpha$ -Synuclein oligomers cytotoxicity by triggering autophagy activation. **Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 144, p. 111626, out. 2020a.

LERI, Manuela *et al.* Maysin plays a protective role against  $\alpha$ -Synuclein oligomers cytotoxicity by triggering autophagy activation. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 144, p. 111626, out. 2020b.

LI, Ping *et al.* Extraction Optimization, Preliminary Identification, and Bioactivities in Corn Silk. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, v. 2023, p. 5685174, 2 fev. 2023.

LIANG, Shuai *et al.* Isoorientin ameliorates OVA-induced asthma in a murine model of asthma. **Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)**, v. 247, n. 16, p. 1479–1488, ago. 2022.

LIGHTFOOT, Abbey; MCGETTRICK, Helen M.; IQBAL, Asif J. Vascular Endothelial Galectins in Leukocyte Trafficking. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 687711, 1 jun. 2021.

LIU, Qi *et al.* Rapid discovery and global characterization of multiple components in corn silk using a multivariate data processing approach based on UHPLC coupled with electrospray ionization/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of separation science**, v. 41, n. 21, p. 4022–4030, nov. 2018.

LONKAR, Neha; LATZ, Eicke; MCMANUS, Róisín M. Neuroinflammation and immunometabolism in neurodegenerative diseases. **Current Opinion in Neurology**, v. 38, n. 2, p. 163–171, 1 abr. 2025.

MA, Li *et al.* Isoorientin exerts a protective effect against 6-OHDA-induced neurotoxicity by activating the AMPK/AKT/Nrf2 signalling pathway. **Food & Function**, v. 11, n. 12, p. 10774–10785, 2020.

MA, Ming; JIANG, Wei; ZHOU, Rongbin. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. **Immunity**, v. 57, n. 4, p. 752–771, 9 abr. 2024.

MACHADO, Allien Monique Rosa *et al.* Tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.) wastes and by-products: Bioactive composition and health benefits. **Heliyon**, v. 10, n. 18, p. e37600, 30 set. 2024.

MAKSIMOVIĆ, Z. A.; KOVAČEVIĆ, N. Preliminary assay on the antioxidative activity of *Maydis stigma* extracts. **Fitoterapia**, 2003.

MAKSIMOVIĆ, Zoran; MALENCIĆ, Dorde; KOVACEVIĆ, Nada. Polyphenol contents and antioxidant activity of *Maydis stigma* extracts. **Bioresource technology**, v. 96, n. 8, p. 873–877, maio 2005.

MARCO, Gino J. A rapid method for evaluation of antioxidants. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 45, n. 9, p. 594–598, 1968.

MARKIEWSKI, Maciej M.; LAMBRIS, John D. The Role of Complement in Inflammatory Diseases From Behind the Scenes into the Spotlight. **The American Journal of Pathology**, v. 171, n. 3, p. 715–727, set. 2007.

MIHALI, Cosmin *et al.* Valorization of Corn Silk as an Agricultural By-Product through the Optimization of Ultrasound-Assisted Extraction. **Applied Sciences**, v. 14, n. 4, p. 1516, 13 fev. 2024.

MIHALJEV, Zeljko *et al.* Levels of some microelements and essential heavy metals in herbal teas in Serbia. **Acta poloniae pharmaceutica**, v. 71, n. 3, p. 385–391, jun. 2014.

MURAKAMI, Kazuma; ONO, Kenjiro. Interactions of amyloid coaggregates with biomolecules and its relevance to neurodegeneration. **The FASEB Journal**, v. 36, n. 9, p. e22493, 2022a.

MURAKAMI, Kazuma; ONO, Kenjiro. Interactions of amyloid coaggregates with biomolecules and its relevance to neurodegeneration. **The FASEB Journal**, v. 36, n. 9, p. e22493, 2022b.

NEURATH, Markus F. Resolution of inflammation: from basic concepts to clinical application. **Seminars in Immunopathology**, v. 41, n. 6, p. 627–631, nov. 2019.

NEWMAN, David J. Natural products and drug discovery. **National Science Review**, v. 9, n. 11, p. nwac206, 1 nov. 2022.

OH, Ki-Kwang; ADNAN, Md; CHO, Dong-Ha. Elucidating Drug-Like Compounds and Potential Mechanisms of Corn Silk (*Stigma Maydis*) against Obesity: A Network

Pharmacology Study. **Current issues in molecular biology**, v. 43, n. 3, p. 1906–1936, 6 nov. 2021.

ONG, Joe-Hui *et al.* Purification, Identification and Characterization of Antioxidant Peptides from Corn Silk Tryptic Hydrolysate: An Integrated In Vitro-In Silico Approach. **Antioxidants**, v. 10, n. 11, p. 1822, 17 nov. 2021.

OYAIZU, Makoto. Antioxidative Activities of Products of Browning Reaction Prepared from Glucosamine. **The Japanese of Nutrition and Dietetics**, v. 44, n. 6, p. 307–315, 1986.

PANASENKO, O. M.; GORUDKO, I. V.; SOKOLOV, A. V. Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. **Biochemistry (Moscow)**, v. 78, n. 13, p. 1466–1489, dez. 2013.

PANDEY, Abhimanu *et al.* Molecular mechanisms of emerging inflammasome complexes and their activation and signaling in inflammation and pyroptosis. **Immunological Reviews**, v. 329, n. 1, p. e13406, jan. 2025.

PASSERI, Elodie *et al.* Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 22, p. 13954, 12 nov. 2022.

PENG, Ke-Zheng; ZHANG, Song-Yan; ZHOU, Hong-Li. Toxicological evaluation of the flavonoid-rich extract from *Maydis stigma*: Subchronic toxicity and genotoxicity studies in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 192, p. 161–169, nov. 2016.

QI, Xiao-Li *et al.* ent-Kaurane Diterpenoids with Neuroprotective Properties from Corn Silk (*Zea mays*). **Journal of natural products**, v. 81, n. 5, p. 1225–1234, 25 maio 2018a.

QI, Xiao-Li *et al.* Sesquiterpenes from *stigma maydis* (*Zea mays*) as a crop by-product and their potential neuroprotection and inhibitory activities of A $\beta$  aggregation. **Industrial Crops and Products**, v. 121, p. 411–417, out. 2018b.

RAI, Vikrant; MATHEWS, Gillian; AGRAWAL, Devendra K. Translational and Clinical Significance of DAMPs, PAMPs, and PRRs in Trauma-induced Inflammation. **Archives of clinical and biomedical research**, v. 6, n. 5, p. 673–685, 2022.

RANSOHOFF, Richard M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. **Science**, v. 353, n. 6301, p. 777–783, 19 ago. 2016.

RASOOL, Mahmood *et al.* In-Silico Characterization and in-Vivo Validation of Albiziasaponin-A, Iso-Orientin, and Salvadorin Using a Rat Model of Alzheimer's Disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 730, 2 ago. 2018.

RATHA, Juthamat *et al.* Polyphenol and Tryptophan Contents of Purple Corn (*Zea mays* L.) Variety KND and Butterfly Pea (*Clitoria ternatea*) Aqueous Extracts: Insights into Phytochemical Profiles with Antioxidant Activities and PCA Analysis. **Plants**, v. 12, n. 3, p. 603, 30 jan. 2023.

RATHEE, Priyanka *et al.* Polyphenols: Natural Preservatives with Promising Applications in Food, Cosmetics and Pharma Industries; Problems and Toxicity Associated with Synthetic Preservatives; Impact of Misleading Advertisements; Recent Trends in Preservation and Legislation. **Materials**, v. 16, n. 13, p. 4793, 3 jul. 2023.

RE, Roberta *et al.* Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, n. 9–10, p. 1231–1237, maio 1999.

SABIU, S.; O'NEILL, F. H.; ASHAFI, A. O. T. Membrane Stabilization and Detoxification of Acetaminophen-Mediated Oxidative Onslaughts in the Kidneys of Wistar Rats by Standardized Fraction of *Zea mays* L. (*Poaceae*), *Stigma maydis*. **Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM**, v. 2016, p. 2046298, 2016a.

SABIU, S.; O'NEILL, F. H.; ASHAFI, A. O. T. Kinetics of  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory potential of *Zea mays* Linnaeus (*Poaceae*), *Stigma maydis* aqueous extract: An in vitro assessment. **Journal of ethnopharmacology**, v. 183, p. 1–8, 13 maio 2016b.

SAHEED, Sabiu *et al.* Toxicological evaluations of *Stigma maydis* (corn silk) aqueous extract on hematological and lipid parameters in Wistar rats. **Toxicology Reports**, v. 2, p. 638–644, 2015.

SANO, Aiko; INOUE, Yutaka; SUZUKI, Ryuichiro. Lignin, an active component in the corn silk water extract, inhibits glycation. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 17764, 22 out. 2022.

SAREPOUA, Eakrin *et al.* Influence of variety and harvest maturity on phytochemical content in corn silk. **Food chemistry**, v. 169, p. 424–429, 15 fev. 2015.

SARFARE, Satish *et al.* Undescribed C-Glycosylflavones from Corn Silk and Potential Anti-inflammatory Activity Evaluation of Isolates. **Planta Medica**, v. 88, n. 09/10, p. 745–752, ago. 2022.

SELDERS, Gretchen S. *et al.* An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. **Regenerative Biomaterials**, v. 4, n. 1, p. 55–68, fev. 2017.

SHI, Shihua *et al.* Corn Silk Tea for Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM**, v. 2019, p. 2915498, 2019.

SINGH, Balwinder *et al.* Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of citrus peel. **Food Research International**, v. 132, p. 109114, jun. 2020.

SINGH, Jyoti *et al.* Bioactive compounds of corn silk and their role in management of glycaemic response. **Journal of Food Science and Technology**, v. 60, n. 6, p. 1695–1710, jun. 2023.

SOARES, Caroline Leal Rodrigues *et al.* Biochemical aspects of the inflammatory process: A narrative review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 168, p. 115764, 1 dez. 2023.

SOARES, Thiago F.; OLIVEIRA, M. Beatriz P. P. Cocoa By-Products: Characterization of Bioactive Compounds and Beneficial Health Effects. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 5, p. 1625, 1 mar. 2022.

SONG, Xiao-Yu *et al.* Terpenoids from stigma maydis (Zea mays L.) alleviate hydrogen peroxide-induced SH-SY5Y cell injury by activating Nrf2. **Bioorganic chemistry**, v. 102, p. 104131, set. 2020.

SRIVASTAVA, Anita *et al.* Antioxidant and Anti-inflammatory Activities of Polyphenolics from Southeastern U.S. Range Blackberry Cultivars. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 10, p. 6102–6109, 26 maio 2010.

STANLEY, P. L. *et al.* Mouse skin inflammation induced by multiple topical applications of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. **Skin Pharmacology: The Official Journal of the Skin Pharmacology Society**, v. 4, n. 4, p. 262–271, 1991a.

STANLEY, Paul L. *et al.* Mouse Skin Inflammation Induced by Multiple Topical Applications of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 4, n. 4, p. 262–271, 1991b.

SWAIN, T.; HILLIS, W. E. The phenolic constituents of *Prunus domestica*. I.—The quantitative analysis of phenolic constituents. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 10, n. 1, p. 63–68, jan. 1959.

TAKEUCHI, Osamu; AKIRA, Shizuo. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 805–820, 19 mar. 2010.

TAN, Xiaoqin *et al.* Isoorientin, a GSK-3 $\beta$  inhibitor, rescues synaptic dysfunction, spatial memory deficits and attenuates pathological progression in APP/PS1 model mice. **Behavioural Brain Research**, v. 398, p. 112968, 1 fev. 2021.

TELEANU, Daniel Mihai *et al.* An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 11, p. 5938, 25 maio 2022.

TILAQZA, Andri *et al.* Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Aqueous Extracts from *Stigma maydis*: In Silico and In Vivo Investigations. v. 8, n. 11, p. 9270–9280, 2024.

VEJUX, Anne. Cell Death, Inflammation and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Cytoprotective Molecules. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, p. 13657, 20 dez. 2021.

WANG, Bing *et al.* Beneficial Effects of Corn Silk on Metabolic Syndrome. **Current pharmaceutical design**, v. 23, n. 34, p. 5097–5103, 2017.

WANG, Cuina *et al.* Subchronic toxicity study of corn silk with rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 36–43, 1 set. 2011.

WANG, Guang-Qiang *et al.* Anti-inflammation effects of corn silk in a rat model of carrageenin-induced pleurisy. **Inflammation**, v. 35, n. 3, p. 822–827, jun. 2012.

WANG, Jia-Yi *et al.* Flavonoids with antioxidant and tyrosinase inhibitory activity from corn silk (*Stigma maydis*). **Natural product research**, p. 1–5, 23 jun. 2022.

WANG, Yumei *et al.* Rapid analysis and characterization of multiple constituents of corn silk aqueous extract using ultra-high-performance liquid chromatography combined with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Separation Science**, v. 42, n. 19, p. 3054–3066, out. 2019.

WANS, Enas M. *et al.* Ameliorative effects of corn silk extract on acetaminophen-induced renal toxicity in rats. **Environmental science and pollution research international**, v. 28, n. 2, p. 1762–1774, jan. 2021.

WEI, Ruokun *et al.* Inflammation in Metal-Induced Neurological Disorders and Neurodegenerative Diseases. **Biological Trace Element Research**, v. 202, n. 10, p. 4459–4481, out. 2024.

WINTERBOURN, Christine C.; VISSERS, Margret Cm; KETTLE, Anthony J. Myeloperoxidase: **Current Opinion in Hematology**, v. 7, n. 1, p. 53–58, jan. 2000.

WYSS-CORAY, Tony; MUCKE, Lennart. Inflammation in neurodegenerative disease-- a double-edged sword. **Neuron**, v. 35, n. 3, p. 419–432, 1 ago. 2002.

YOUNG, J. M.; WAGNER, B. M.; SPIRES, D. A. Tachyphylaxis in 12-0-tetradecanoylphorbol acetate- and arachidonic acid-induced ear edema. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 80, n. 1, p. 48–52, jan. 1983.

YUAN, Li *et al.* Isoorientin attenuates lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses through down-regulation of ROS-related MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway in BV-2 microglia. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 386, n. 1–2, p. 153–165, jan. 2014.

ZHANG, Weifeng *et al.* Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 267, 12 jul. 2023.

ZHANG, Yi *et al.* Recent developments in stigma maydis polysaccharides: Isolation, structural characteristics, biological activities and industrial application. **International journal of biological macromolecules**, v. 150, p. 246–252, 1 maio 2020.

ZHANG, Zhongbao *et al.* Isoorientin Affects Markers of Alzheimer's Disease via Effects on the Oral and Gut Microbiota in APP/PS1 Mice. **The Journal of Nutrition**, v. 152, n. 1, p. 140–152, jan. 2022.

ZHAO, He-Peng *et al.* Acute toxicity and anti-fatigue activity of polysaccharide-rich extract from corn silk. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 90, p. 686–693, jun. 2017.

ZHISHEN, Jia; MENGCHENG, Tang; JIANMING, Wu. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. **Food Chemistry**, v. 64, n. 4, p. 555–559, mar. 1999.

ZHOU, Wei-Yu *et al.* A new monoterpene-lactone with neuroprotective activity from corn silk. **Natural product research**, v. 35, n. 18, p. 3142–3145, set. 2021.

ZHOU, Yilong *et al.* Post-translational regulation of antiviral innate signaling. **European Journal of Immunology**, v. 47, n. 9, p. 1414–1426, set. 2017.



## ANEXO A – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA PUBLICADO

**Natural Product Research** >  
Formerly Natural Product Letters  
Latest Articles

Submit an article | Journal homepage

Enter keywords, authors, DOI, etc

60

Views

1

CrossRef  
citations to date

0

Altmetric

Review Article

### Neuroprotective effect of corn silk (*Zea mays* L.) and its isolated compounds in neurodegenerative diseases: a review of pre-clinical studies

Daniel Alves de Souza, Vitória Barbosa dos Santos, José Ronaldo dos Santos, Elma Regina Silva de Andrade Wartha & Enilton Aparecido Camargo ✉

Received 10 Aug 2024, Accepted 19 Feb 2025, Published online: 01 Mar 2025

Cite this article | <https://doi.org/10.1080/14786419.2025.2472274>



Full Article | Figures & data | References | Supplemental | Citations | Metrics | Reprints & Permissions

Read this article

Sample our  
Bioscience

#### Abstract

Full access  
for 14 days

Corn silk (CS), largely known as *Stigma maydis*, has long been used in traditional medicine and beyond. Some previous studies suggested that CS contains bioactive compounds of interest to treat neurodegenerative diseases. We systematically evaluated the scientific evidence from pre-clinical studies concerning the neuroprotective effect of CS and the compounds found in this plant. We included 20 studies in our analysis out of the 227 studies identified (until January 2024). *In vitro*, results indicate the beneficial effects of the administration of CS extracts or isolated compounds, such as isoorientin (ISO), by inhibiting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes, oxidative stress, cytotoxicity, and other mechanisms related to neuronal damage. Four *in vivo* studies also demonstrated the beneficial effects of ISO, although we detected a considerable risk of bias. CS and its isolated compounds (mainly ISO and maysin) protect against neurodegenerative diseases by interfering with mechanisms such as apoptosis, cellular interactions, and oxidative stress.

Related Research ⓘ

People also  
read

Recommended  
articles

Enhancement of Antioxidative and Anti-inflammatory Activities of Corn Silk Polysaccharides After Selenium Modific

Yu-Yun Zheng et al.  
Journal of Inflammation Research  
Published online: 1 Nov 2024

## ANEXO B – CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



Universidade  
Federal de  
Sergipe

Comissão de Ética no  
Uso de Animais

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeito anti-inflamatório do extrato aquoso de seda de milho em modelo de edema de orelha em camundongos", protocolada sob o CEUA nº 5169011024 (ID 000995), sob a responsabilidade de **Enilton Aparecido Camargo** e equipe; *Daniel Alves de Souza; Jéssica Maria Dantas Araujo; Marciel Rosa de Sales* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Sergipe (CEUA/UFS) na reunião de 01/04/2025.

We certify that the proposal "Anti-inflammatory effect of corn silk aqueous extract in ear edema model in mice", utilizing 108 Heterogenics mice (108 males), protocol number CEUA 5169011024 (ID 000995), under the responsibility of **Enilton Aparecido Camargo and team; Daniel Alves de Souza; Jéssica Maria Dantas Araujo; Marciel Rosa de Sales** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Sergipe (CEUA/UFS) in the meeting of 04/01/2025.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **03/2025** a **02/2026**      Área: **Farmacologia**

Origem: **Laboratório de Farmacologia do Processo Inflamatório**

Espécie: **Camundongos heterogênicos**

sexo: **Machos**

idade: **6 a 8 semanas**

N: **108**

Linhagem: **Swiss**

Peso: **25 a 30 g**

Local do experimento: **Laboratório de Farmacologia do Processo Inflamatório.**

São Cristóvão, 09 de novembro de 2025

Prof. Dr. Josemar Sena Batista  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal  
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Sergipe