



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

ETJO RODRIGO SANTANA NUNES

**EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO E ANTIOXIDANTE
DA *Solanum stipulaceum* Willd. ex Roem. & Schult NA
INFLAMAÇÃO CUTÂNEA EM CAMUNDONGOS**

**SÃO CRISTÓVÃO
2026**

ETJO RODRIGO SANTANA NUNES

**EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO E
ANTIOXIDANTE DA *Solanum stipulaceum* Willd. ex
Roem. & Schult NA INFLAMAÇÃO CUTÂNEA
EM CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe, como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Enilton A. Camargo
Coorientadora: Profa. Dra. Jéssica Maria Dantas Araújo Aragão

**SÃO CRISTÓVÃO
2026**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

N972e Nunes, Etjo Rodrigo Santana
Efeito anti-inflamatório e antioxidante da *Solanum stipulaceum* Willd. ex Roem. & Schult na inflamação cutânea em camundongos / Etjo Rodrigo Santana Nunes ; orientador Enilton A. Camargo. – São Cristóvão, SE, 2026.
61 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas) –
Universidade Federal de Sergipe, 2026.

1. Extratos vegetais. 2. Fenóis. 3. Edema. 4. estresse oxidativo. I. Camargo, Enilton Aparecido, orient. II. Título.

CDU 616.5-005.98:615.276

ETJO RODRIGO SANTANA NUNES

**EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO E
ANTIOXIDANTE DA *Solanum stipulaceum* Willd. ex
Roem. & Schult NA INFLAMAÇÃO CUTÂNEA
EM CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe (UFS) como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo
Universidade Federal de Sergipe

Coorientadora: Profa. Dra. Jéssica Maria Dantas Araújo Aragão
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinadora: Profa. Dra. Ivani Aparecida de Souza
Universidade Estadual de Campinas

2º Examinadora: Prof. Dra. Fabiolla Rocha Santos Passos
Universidade Federal de Sergipe

**SÃO CRISTÓVÃO
2026**

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a José Rodrigues Nunes, meu pai e maior entusiasta dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e à Virgem Maria porque sempre estiveram auxiliando e guiando meus caminhos. Pelas infinitas providências e direções para o andamento do meu mestrado. Sou eternamente abençoado e grato!

Aos meus pais, José Rodrigues Nunes e Maria Estela da Conceição Santana, por terem se dedicado a minha criação e educação desde cedo, nunca poderei mensurar todo esforço. Vocês me tornaram o primeiro “Me.” de ambas famílias. Esse agradecimento também se estende às minhas irmãs, Jévane Emilly, Jésla Blenda, Nadja Santana, Priscila Santos e Rafaella Macedo, por participarem da minha vida nos momentos ruins e bons e permitirem que eu aprendesse com diversas situações e conflitos em nossas vidas. Obrigado, sobretudo, pelos melhores presentes que me proporcionaram: meus sobrinhos. A vocês, meu muito obrigado.

Agradeço também por todas as pessoas que contribuíram de maneira direta e indireta para o acontecimento dessa pesquisa: Á Laiza Bianco, minha colega de laboratório desde 2021 que se tornou minha amiga de vida e pesquisa. Desenvolvi a “habilidade de bancada”, em grande parte, enquanto trabalhávamos juntos em diversos projetos. Muitas vezes durante diversos feriados e fins de semanas. Para além disso, idealizamos o projeto desta pesquisa juntos e confiantes e ele deu certo. Meu muito obrigado!

Á Aline Barreto, Érica Reis e Letícia Ramos, que completam nosso quarteto de pesquisa. Compartilhamos muitas aflições, lanches, risadas, aprendizados e momentos lindos juntos na rotina laboratorial em meio aos experimentos com úlceras gástricas, feridas excisionais, leishmanias, biofilmes e produtos naturais. E, à Letícia, em especial, pelo cuidadoso auxílio na análise macroscópica nos animais. Meninas, meu muito obrigado pela parceria!

Aos demais colegas “lafapianos” pelos anos de convivência e parceria, em especial: à Daniel Alves pela amizade e contribuição para aprendizagem do modelo experimental. Fizemos experimentos em feriados e finais de semana; A Marciel Salles também pela paciência e gentileza para passar os detalhes sobre o funcionamento do modelo experimental e diversas análises. Agradeço à Thaisa Batista pela gentileza na convivência e por cuidar tão bem da procriação laboratorial autônoma; À Ana Carla Nascimento, pelo valioso auxílio na dosagem da SOD e citocinas; À Taila Guimarães; Maria Tatiane; David Palmeiras, Davi Nascimento e José Carlos pela amizade e por trazer parceria e leveza aos experimentos e análises realizados.

À minha coorientadora, Jéssica Aragão, por toda responsabilidade, compromisso e exemplo. Sobretudo, pela dedicação com essa pesquisa. Por sempre ter estado presente nos

momentos de dúvidas e contribuições quando precisei, inclusive após o horário do expediente, em feriados e fim de semanas. Meu muito obrigado!

Ao meu orientador e professor Enilton Camargo pelas orientações e palavras serenas e sábias; por ser exemplo de ser humano longe e perto das bancadas. Minha gratidão por ter depositado confiança em mim nas duas iniciações científicas e nesse trabalho de mestrado; por me apoiar nos próximos passos da vida acadêmica. Meu muito obrigado!

Às professoras componentes da banca de qualificação e defesa: Dra. Ivani de Souza, Dra. Fabiolla Passos pelas contribuições e ajustes visando a melhora da minha dissertação. À Profa. Renata Grespan, agradeço, além de compor minha banca, pelas relevantes aprendizagens e contribuições no estágio docente, rotina laboratorial e aulas de farmacologia; pela dedicação nas contribuições para o meu trabalho e gentilezas, meu obrigado.

À Dra. Cirlane Lima, cientista pioneira na investigação pré-clínica dos efeitos das folhas *Solanum stipulaceum*, por doar e confiar esse material ao laboratório de farmacologia do processo inflamatório e, além disso, por ter iniciado as investigações que deram base para esse trabalho. Meu muito obrigado!

À Dra. Tamiris Carvalho, pelas trocas de experiências científicas, contribuições, gentilezas e apoio no uso dos equipamentos do laboratório de enzimologia;

À Daiara Custódio, do laboratório de eletrofisiologia cardíaca, pela amizade, gentileza, palavras e abraços de apoio durante nossos encontros no laboratório e nas aulas. Além de tudo, pelo valoroso apoio na doação de animais para essa pesquisa e nos experimentos. Muito obrigado;

À equipe do laboratório de neuroendocrinologia básica e comportamental, e em especial à Hevelly Anjos, pelo apoio, palavras e abraço de apoio durante nossos encontros no corredor e utilização de equipamentos;

Aos meus amigos de graduação que se fizeram presentes na minha vida após colarmos grau. Em especial à Ana Paula, Elaine Knupp, Isabelle Nunes, Juliana Dias, Leonardo André, Luan Biriba, Millena Oliveira e Yuri Rafael;

Aos camundongos que tiveram a vida por essa pesquisa e por todos animais que contribuem de alguma forma para promoção da ciência e da saúde única;

À Universidade Federal de Sergipe e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas pela oportunidade de realizar o mestrado;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela concessão da bolsa.

RESUMO

Efeito anti-inflamatório e antioxidante da *Solanum stipulaceum* Willd. ex Roem. & Schult na inflamação cutânea em camundongos. Etjo Rodrigo Santana Nunes, 2026.

Solanum stipulaceum, popularmente conhecida como sacatinga, é uma planta endêmica da caatinga brasileira, tradicionalmente utilizada para distúrbios gástricos. Evidências científicas comprovam seus efeitos gastroprotetores, atribuídos a compostos bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, e demonstram a presença de ácidos fenólicos e flavonoides, o que reforça a importância de investigar suas propriedades anti-inflamatórias. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos anti-inflamatório e antioxidante do extrato hidroetanólico das folhas de *Solanum stipulaceum* (EHSs) e do ácido 4-hidroxibenzóico em modelo de inflamação cutânea em camundongos. Camundongos fêmeas da linhagem Swiss foram submetidos à indução da inflamação na orelha direita por aplicação tópica de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA; 1 µg/orelha em 20 µL de acetona). Cinco minutos depois, os animais receberam tratamento tópico com EHSs e AHB em diferentes doses (0,3; 1,0 e 3,0 mg/orelha), veículo (acetona) ou dexametasona (0,05 mg/orelha) como controle positivo. As orelhas contralaterais receberam apenas veículo e serviram como controle pareado. Seis horas após a indução da inflamação, os animais foram eutanasiados e os tecidos das orelhas foram coletados com punch de 8 mm para avaliação do edema (diferença de massa entre as orelhas), macroscopia, análise histológica (espessura dermo-epidérmica), atividade da mieloperoxidase (MPO), hidroperóxidos totais, atividade da catalase (CAT) e quantificação de citocinas. Em comparação ao grupo veículo + TPA, o tratamento tópico com o EHSs (0,3; 1,0 e 3,0 mg/orelha) e o AHB (3,0 mg/orelha) promoveram redução significativa do edema ($p < 0,0001$ para EHSs; $p = 0,0382$ para AHB), dos parâmetros inflamatórios macroscópicos (corroborados pelos achados histológicos), da espessura dermo-epidérmica ($p = 0,0002$; $p = 0,0018$; $p = 0,0054$, respectivamente) e da atividade da MPO (EHSs: $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p = 0,0003$, respectivamente; bem como o AHB ($p = 0,0145$). Na dose de 3 mg/orelha, o EHSs também reduziu as concentrações de IL-1 β e IL-6 (ambas $p < 0,0001$), assim como o AHB ($p = 0,013$ e $p = 0,0061$, respectivamente), quando comparado ao grupo veículo + TPA. Quanto aos parâmetros de estresse oxidativo, o tratamento com EHSs diminuiu os hidroperóxidos totais ($p = 0,0062$) e aumentou a atividade da catalase ($p = 0,0205$). Esses achados evidenciam as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do EHSs, com contribuição parcial do ácido 4-hidroxibenzóico (AHB), reforçando o potencial farmacológico da espécie como candidata ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas ao tratamento de distúrbios cutâneos de natureza inflamatória e oxidativa.

Palavras-chave: Compostos Fenólicos; Edema; Estresse oxidativo; Extratos vegetais.

ABSTRACT

Anti-inflammatory and antioxidant effect of *Solanum stipulaceum* Willd. ex Roem. & Schult on cutaneous inflammation in mice. Etjo Rodrigo Santana Nunes, 2026.

Solanum stipulaceum, popularly known as "sacatinga", is a plant endemic to the Brazilian Caatinga, traditionally used for gastric disorders. Scientific evidence supports its gastroprotective effects, attributed to bioactive compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties, and confirms the presence of phenolic acids and flavonoids, reinforcing the relevance of investigating its anti-inflammatory potential. This study aimed to evaluate the anti-inflammatory and antioxidant effects of the hydroethanolic extract of *Solanum stipulaceum* leaves (EHSs) and of 4-hydroxybenzoic acid in a mouse model of skin inflammation. Female Swiss mice were subjected to inflammation induction in the right ear by topical application of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA; 1 µg/ear in 20 µL acetone). Five minutes later, the animals received topical treatment with EHSs and AHB at different doses (0.3, 1.0, and 3.0 mg/ear), vehicle (acetone), or dexamethasone (0.05 mg/ear) as a positive control. The contralateral ears received only vehicle and served as paired controls. Six hours after inflammation induction, the animals were euthanized, and ear tissues were collected using an 8 mm punch for evaluation of edema (mass difference between ears), macroscopic analysis, histological analysis (dermo-epidermal thickness), myeloperoxidase (MPO) activity, cytokine quantification, total hydroperoxides, and catalase (CAT) activity. Compared to the vehicle + TPA group, topical treatment with EHSs (0.3, 1.0, and 3.0 mg/ear) and AHB (3.0 mg/ear) promoted significant reduction of edema ($p < 0.0001$ for EHSs; $p = 0.0382$ for AHB), of macroscopic inflammatory parameters (corroborated by histological findings), of dermo-epidermal thickness ($p = 0.0002$; $p = 0.0018$; $p = 0.0054$, respectively), and of MPO activity (EHSs: $p < 0.0001$; $p < 0.0001$; $p = 0.0003$, respectively; AHB: $p = 0.0145$). At the dose of 3 mg/ear, EHSs also reduced IL-1 β and IL-6 concentrations (both $p < 0.0001$), as did AHB ($p = 0.013$ and $p = 0.0061$, respectively), when compared to the vehicle + TPA group. Regarding oxidative stress parameters, treatment with EHSs decreased total hydroperoxides ($p = 0.0062$) and increased catalase activity ($p = 0.0205$). These findings demonstrate the anti-inflammatory and antioxidant properties of EHSs, with partial contribution of 4-hydroxybenzoic acid (AHB), reinforcing the pharmacological potential of this species as a candidate for the development of therapeutic strategies for inflammatory and oxidative skin disorders.

Keywords: Phenolic Compounds; Edema; Oxidative Stress; Plant Extracts.

RESUMO PARA COMUNIDADE

A *Solanum stipulaceum*, conhecida popularmente como sacatinga, é uma planta típica da caatinga brasileira e já é usada tradicionalmente para problemas no estômago. Estudos científicos mostram que ela tem substâncias com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como os ácidos fenólicos e os flavonoides. Por isso, resolvemos testar se ela também poderia ajudar no tratamento de inflamações na pele. Em nosso trabalho, aplicamos uma substância chamada TPA na orelha de camundongos para causar uma inflamação parecida com doenças de pele humana. Em seguida, tratamos os animais com o extrato da planta ou com uma de suas substâncias isoladas, o ácido 4-hidroxibenzóico (AHB). Depois de 6 horas, analisamos as orelhas para ver se o tratamento funcionou. Os resultados mostraram que tanto o extrato da planta quanto o AHB reduziram o inchaço (edema) e a entrada de células de defesa no local da inflamação. Também observamos que eles diminuíram a produção de substâncias inflamatórias (como a IL-6 e a IL-1 β) e protegeram a pele contra o estresse oxidativo, um desequilíbrio causado por radicais livres que prejudicam as células. Em resumo, nossos dados indicam que a sacatinga tem potencial para ser usada no tratamento de inflamações na pele, sendo o ácido 4-hidroxibenzóico um dos compostos responsáveis por esse efeito. Futuramente, após mais estudos, ela pode se tornar uma alternativa natural para o desenvolvimento de novos medicamentos aplicados diretamente na pele.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática da histologia cutânea e seus principais componentes.	13
Figura 2: Principais eventos envolvidos na resposta inflamatória aguda e suas repercussões no tecido	16
Figura 3: A) Espécie <i>S. stipulaceum</i> , cultivada em Arapiraca, Alagoas; B) Folha e fruto de <i>S. stipulaceum</i> ; C) Flor de <i>S. stipulaceum</i>	21
Figura 4: Delta (Δ) do peso das orelhas submetidas ao tratamento com o extrato hidroetanólico da <i>S. stipulaceum</i> (EHSs).	30
Figura 5: Alterações macroscópicas nas orelhas após 6 h da aplicação do TPA e tratamento com o extrato hidroetanólico da <i>S. stipulaceum</i> (EHSs) ou dexametasona (Dexa).....	31
Figura 6: Análise morfológica das secções histológicas nos diferentes grupos experimentais.	33
Figura 7: Determinação da espessura dermo-epidérmica média nos diferentes grupos.....	35
Figura 8: Atividade de MPO nas orelhas inflamadas e submetidas ao tratamento com o extrato hidroetanólico da <i>S. stipulaceum</i> (EHSs).....	36
Figura 9: Determinação de hidroperóxidos totais.	37
Figura 10: Avaliação da atividade da enzima antioxidante CAT.....	37
Figura 11: Delta (Δ) do peso das orelhas submetidas ao tratamento com Ácido hidroxibenzóico (AHB).....	38
Figura 12: Alterações macroscópicas nas orelhas após 6 h da aplicação do TPA e tratamento com o ácido hidroxibenzóico (AHB) ou dexametasona (Dexa).....	40
Figura 13: Atividade de MPO nas orelhas inflamadas e submetidas ao tratamento com o ácido hidroxibenzóico (AHB).....	40
Figura 14: Concentração de IL-1 β (A), IL-6 (B), TNF- α (C) na orelha.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Relação dos grupos experimentais para a avaliação do efeito anti-inflamatório tópico do EHSs no modelo de edema de orelha induzido por TPA.	26
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-HNE 4-hidroxinonenal

ABTS Ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)

ANOVA Análise de variância

AP-1 Proteína ativadora 1

CAT Catalase

CEUA Comissão de Ética no Uso de Animais

CL Células de Langerhans

COX-2 Ciclo-oxigenase-2

DALYs Anos de vida ajustados por incapacidade

DAMPs Padrões moleculares associados ao dano

DA Dermatite atópica

Dexa Dexametasona

DPPH 2,2-difenil-1-picril-hidrazil

EAb Extrato aquoso bruto

EC Extrato clorofórmico

EHSs Extrato hidroetanólico das folhas de *Solanum stipulaceum*

EROs Espécies reativas de oxigênio

FAE Fração acetato de etila

FC Fração clorofórmica

FHM Fração hidrometanólica

GPx Glutathione peroxidase

GR Receptor citoplasmático de glicocorticoide

GSH Glutathione reduzida

H₂O₂ Peróxido de hidrogênio

HE Hematoxilina e eosina

HTAB Brometo de hexadeciltrimetilamônio

IL Interleucina

KATP Canais de potássio sensíveis ao ATP

Keap1 Proteína 1 associada ao ECH like Kelch

LTMRs Mecanorreceptores de baixo limiar

MDA Malondialdeído

MPO Mieloperoxidase

NETs Armadilhas extracelulares de neutrófilos

NF- κ B Fator nuclear kappa B

NLRP3 Proteína 3 do domínio de pirina da família NLR

Nrf2 Fator nuclear derivado de eritroide 2 relacionado ao fator 2

O₂•⁻ Radical ânion superóxido

PAMPs Padrões moleculares associados a patógenos

PBS Tampão fosfato salino

PG Prostaglandinas

PKC Proteína quinase C

PMNs Polimorfonucleares

SISGEN Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado

SNC Sistema nervoso central

SOD Superóxido dismutase

TNF- α Fator de necrose tumoral alfa

TPA 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato

UFS Universidade Federal de Sergipe

UMPO Unidade de mieloperoxidase

UV Ultravioleta

VEGF Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1.ANATOMOFISIOLOGIA DA PELE	13
2.2.INFLAMAÇÃO AGUDA E ESTRESSE OXIDATIVO CUTÂNEO	14
2.3.FARMACOTERAPIA DE ENFERMIDADES DÉRMATOLÓGICAS	18
2.4. <i>Solanum stipulaceum</i> : BIOCÓMPOSTOS E EVIDÊNCIAS FARMACOLÓGICAS.....	20
3. OBJETIVOS	23
3.1. OBJETIVO GERAL	23
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	24
4.1. DROGAS.....	24
4.2. COLETA E IDENTIFICAÇÃO DA <i>Solanum stipulaceum</i> Willd ex. Roem & Shult.....	24
4.3. PREPARAÇÃO DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DAS FOLHAS DE <i>S. stipulaceum</i> Willd ex. Roem & Shult.....	24
4.4. ANIMAIS	25
4.5. AVALIAÇÃO DE EDEMA INDUZIDO POR TPA.....	25
4.6. AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DE ORELHAS.....	26
4.7. AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	26
4.8. ATIVIDADE DA MIELOPEROXIDASE	27
4.9. DOSAGEM DE HIDROPERÓXIDOS TOTAIS	28
4.10. ATIVIDADE DA CATALASE	28
4.11. QUANTIFICAÇÃO DE CITOCINAS.....	28
4.12. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
5. RESULTADOS.....	30
6. DISCUSSÃO	43
7. CONCLUSÃO	49
8. PERSPECTIVAS	50
9. REFERÊNCIAS.....	51
APÊNDICE	58
ANEXO.....	59

1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo, sendo responsável por diversas funções, como a proteção contra agressões externas, a percepção de pressão, a nocicepção e a termorregulação. Quando submetida a um processo inflamatório, sua complexidade se manifesta por meio da ativação de múltiplas vias de sinalização, que podem levar à morte celular programada (apoptose) como parte da resposta tecidual (Anderton; Alqudah, 2022). Nesse contexto, a inflamação é a resposta protetora frente a injúrias agudas ou crônicas aos tecidos, seja oriundas de microrganismos ou neoplasias, seja por traumas no organismo, a qual se deflagra por meio de cascatas de fatores produzidos por células do sistema imunológico, cuja principal função é superar a lesão que deu origem ao seu surgimento (Robbins; Cotran, 2010).

As enfermidades de pele e tecido subcutâneo apresentam aumentos robustos na incidência e mortalidade nas últimas décadas, sendo a dermatite atópica a doença responsável pela maior carga de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) (Li *et al.*, 2026). Os Nesse mesmo cenário, os cânceres de pele são os mais frequentes no Brasil e representam uma enfermidade de atenção para a saúde pública, face à alta mortalidade associada (Brasil, 2026). Os tratamentos atuais, porém, têm limitações: corticoides tópicos causam atrofia cutânea (Burshtein *et al.*, 2025) e imunobiológicos são caros e exigem uso contínuo (Orfali *et al.*, 2023). Assim, terapias alternativas mais seguras e acessíveis, como produtos naturais, tornam-se promissoras.

Os extratos advindos de plantas, destacam-se como tratamentos tópicos alternativos para as enfermidades inflamatórias visto que frequentemente apresentam multifuncionalidades biológicas (Mohd Zaid *et al.*, 2022). No Brasil, a investigação desses produtos é amplamente realizada, posto que dispõe da natureza mais biodiversa, que abrange um terço das espécies de fauna e flora globais, o que implica nesse esforço em busca por compostos bioativos com atividades biológicas de interesse para a saúde humana (Gómez-García; Medina-Franco, 2022).

O gênero *Solanum* é alvo de diversas investigações fitoquímicas, tendo sido identificados compostos fenólicos, saponinas esteroidais, cumarinas, terpenos, alcaloides, entre outros compostos bioativos que estão associados a atividades farmacológicas deste táxon, como as atividades antitumoral, analgésica, anti-inflamatória, antipsoriática, entre outras (Kaunda; Zhang, 2019a). Seus usos populares são os mais diversos: desde aplicação tópica contra dores ou em feridas a fim do efeito cicatricial até o uso de infusões para tratar tosse, cólicas e cânceres (Gafforov *et al.*, 2024).

Uma planta que se destaca nesse gênero é a *Solanum stipulaceum* Willd. ex Roem. &

Schult. Estudos preliminares identificaram riqueza de compostos bioativos potencialmente antioxidantes em diferentes estruturas e formas de extração dessa planta. A partir do extrato benzênico das folhas, foram isolados os flavonoides kaempferol, quercetina e tilirosídeo, além do ácido *p*-hidroxibenzóico (Nascimento *et al.*, 2005). No óleo essencial das flores, foram identificados mais de 24 compostos, incluindo β -cariofileno, γ -gurjuneno e β -gurjuneno (Osorio, 2015). Já a partir do extrato clorofórmico das folhas, Lima (2023) identificou ácido cafeico, N-ferulil-tiramina I e II, secoisolariciresino (lignana), ácido azelaico (ácido dicarboxílico saturado), kaempferol-O-rutinosídeo (flavonoide), ácido oxo-di-hidroxi-octadecenóico e ácido tri-hidroxi-octadecenóico (oxilipinas), além dos monoterpenos loliolide I e loliolide II.

Paralelamente, na investigação etnobotânica realizado no sertão alagoano desenvolvida por Lima e colaboradores, (2017), a *S. stipulaceum* foi identificada como a principal planta de uso medicinal utilizada para sintomas associados à úlcera gástrica. Diante disso, estudos pré-clínicos também corroboraram a atividade gastroprotetora dos extratos aquosos, hidroetanólico e clorofórmico das folhas do *S. stipulaceum* no modelo de úlcera gástrica (Lima *et al.*, 2021; LIMA, 2017; Lima, 2023). Conjuntamente, frações do extrato das folhas de *S. stipulaceum* mostraram o potencial antioxidante *in vitro* no ensaio de 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) (de Lima *et al.*, 2021; Lima, 2023) e *in vivo* na avaliação de potencial redox em tecido hepático de animais com úlceras gástricas induzidas por etanol e tratados com o extrato hidroetanólico da folha (de Lima *et al.*, 2021).

Já em estudo pré-clínico com ratos, o tratamento com o extrato etanólico do caule dessa espécie produziu efeitos cardiovasculares caracterizados pela diminuição da contratilidade do coração (efeito inotrópico negativo) e da frequência cardíaca (efeito cronotrópico negativo), indicando que o extrato atua modulando a função cardíaca (Ribeiro *et al.*, 2002). Adicionalmente, o extrato alcaloidal do caule da *S. stipulaceum* também apresentou efeito molusquicida (Silva *et al.*, 2006). O óleo essencial das folhas demonstrou atividade antileucêmica em linhagem THP-1, sem apresentar citotoxicidade em culturas de fibroblastos Wi-26VA4, agindo de forma seletiva (Osorio *et al.*, 2015).

Diante da diversidade de bioativos da folha de *S. stipulaceum*, da versatilidade do gênero e do promissor perfil antioxidante e anti-inflamatório já observado, acredita-se que essa espécie possa ter efeito benéfico em condições inflamatórias da pele. Assim, a hipótese deste estudo é de que o extrato hidroetanólico da folha da *S. stipulaceum* (EHSs) promove efeito anti-inflamatório e antioxidante no modelo de edema de orelha em camundongos.

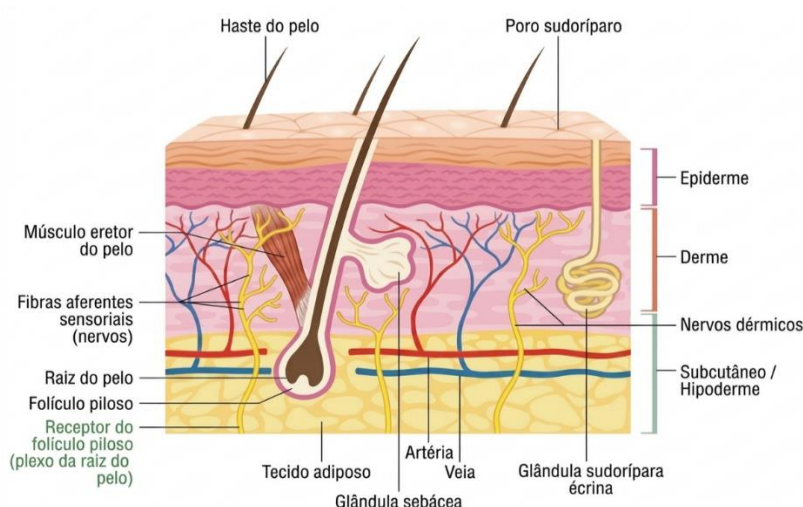
2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ANATOMOFISIOLOGIA DA PELE

A pele representa o maior órgão dos mamíferos, sendo constantemente relatada como barreira de proteção entre o meio interno e externo. No entanto, a barreira cutânea possui diversas propriedades biomecânicas e bioquímicas fundamentais para a homeostase dos organismos, tornando seu conceito funcional como um tecido dinâmico (Wong *et al.*, 2016). A proteção mecânica, a detecção somatossensorial e a defesa imunológica sintetizam as principais funções da pele nos organismos. Isso se deve ao fato de que esse órgão, além de apresentar elevada complexidade fisiológica, dispõe de diversos mecanismos moleculares e de autorreparação únicos (Peña; Martin, 2024).

Em sua anatomia, são encontradas estruturas morfofuncionais complexas, as quais estão dispostas em três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme (ou tecido subcutâneo). Nesta primeira camada, são encontrados os queratinócitos em abundância, responsáveis por formar a barreira densa semi-permeável da pele; na derme, há abundância dos fibroblastos, responsáveis pela produção de colágeno e proteínas de matriz extracelular, as quais desempenham importante papel de reserva de fatores de crescimento e hidratação intercelular; e a hipoderme, caracterizada pela reserva de tecido adiposo, constituindo, assim as principais células que compõem a anatomia cutânea (Losquadro, 2017; Wong *et al.*, 2016). A figura 1 ilustra os componentes básicos da anatomo-histologia da pele:

Figura 1: Representação esquemática da histologia cutânea e seus principais componentes.



Adaptada de (Buckley, 2021)

A integridade da pele está diretamente ligada não só à proteção mecânica e prevenção de perda de água e solutos, mas também à sua permeabilidade da pele (Rajkumar *et al.*, 2023). Além disso, as junções oclusivas, que têm a função de selar o espaço intercelular, e os folículos pilosos também participam da regulação da absorção dérmica, atuando como moduladores das estruturas adjacentes frente às substâncias presentes (Bäsler *et al.*, 2016).

Paralelamente, a função sensorial cutânea decorre da presença de diferentes receptores táteis que convertem as forças inócuas em sinais elétricos para o sistema nervoso central (SNC) através de axônios dos mecanorreceptores de baixo limiar (LTMRs) (Handler; Ginty, 2021). Esses receptores desempenham funções específicas: o complexo célula de Merkel-neurito confere discriminação espacial aguda; as terminações de Ruffini estão associadas ao estiramento da pele e à propriocepção; e as terminações nervosas livres são responsáveis pela nocicepção (detecção de dor). Essa última função se destaca principalmente pelo caráter protetivo, uma vez que a dor sinaliza a presença de estímulos nocivos (como calor extremo, pressão excessiva ou agentes químicos), desencadeando respostas reflexas de afastamento e prevenindo lesões teciduais mais graves (Abraira; Ginty, 2013).

Um outro tipo de proteção oferecido pela pele é a defesa imunológica. Nesse contexto, os principais componentes intrínsecos a esse tecido incluem as células de Langerhans, que desempenham papel de vigilância na epiderme diante da possibilidade de capturar antígenos para proceder à formação de memória imunológica. Ainda na epiderme, os queratinócitos também são capazes de produzir defensinas e catelicidinas, peptídeos antimicrobianos que atuam na regulação da flora cutânea. Por fim, há também a presença de linfócitos T residentes, cuja função está atrelada em responder a possíveis reinfecções (Abbas; Lichtman, 2015). É justamente quando esse sistema imunológico cutâneo é desafiado por agentes agressores que se desencadeia a resposta inflamatória.

2.2. INFLAMAÇÃO AGUDA E ESTRESSE OXIDATIVO CUTÂNEO

A inflamação é uma resposta protetora do hospedeiro a uma agressão tecidual, desencadeada por uma complexa cascata de sinalização que envolve mediadores químicos, células do sistema imune e alterações vasculares (Kummar; Abbas, 2015).

Nesse contexto, a resposta inflamatória é desencadeada, em grande parte, por células residentes da pele, como células de Langerhans (CL) e outras células apresentadoras de antígenos, as quais reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou a danos (DAMPs) (Abbas; Lichtman, 2015). Uma vez ativadas por esses sinais, essas células produzem uma série de mediadores inflamatórios, como citocinas, quimiocinas e eicosanoides,

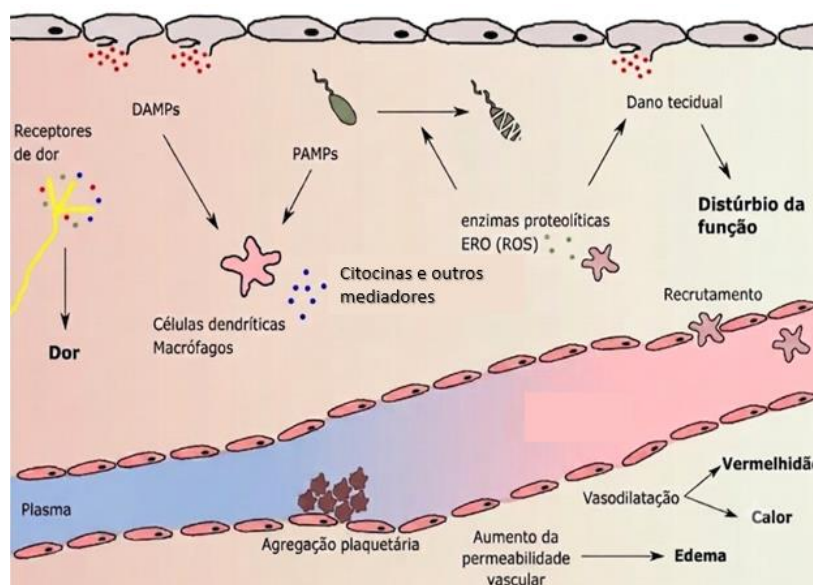
que deflagram a resposta tecidual. Nesse contexto, as espécies reativas de oxigênio (EROs) também podem atuar como agentes lesivos e amplificam o dano tecidual. Os processos de morte celular decorrentes, particularmente a necrose, liberam DAMPs que ativam vias de sinalização adicionais, como o inflamassoma NLRP3 (proteína 3 do domínio de pirina da família NLR), que contribui para a ativação do fator de transcrição NF- κ B (fator nuclear Kappa B). Essas vias atuam em conjunto, criando alças de retroalimentação positiva que amplificam e perpetuam a resposta inflamatória (He *et al.*, 2017).

Desse modo, essa resposta inflamatória é caracterizada por ser a reação fisiológica primária para a proteção contra agentes agressores, mediada por células e moléculas de defesa locais e recrutadas pela circulação sanguínea. A inflamação aguda, por sua vez, é composta por três características, quais sejam: hiperemia de pequenos vasos e consequente aumento de fluxo sanguíneo; aumento de permeabilidade, a fim de permitir a infiltração de proteínas e leucócitos polimorfonucleares; e migração dessas células para o sítio afetado (Kumar; Abbas, 2015).

Consequentemente ao aumento da permeabilidade vascular nos capilares do sítio inflamatório, ocorre perda de fluido e de proteínas plasmáticas, como albumina e imunoglobulinas, para o espaço intersticial. Esse processo ocorre porque as junções aderentes e oclusivas das células endoteliais, estimuladas por mediadores inflamatórios como histamina, bradicinina, leucotrienos e interleucinas afastam-se umas das outras, criando espaços interendoteliais que permitem o extravasamento de fluidos e proteínas. Essa maior permeabilidade também facilita a migração de leucócitos, que inicialmente interagem com o endotélio por meio de selectinas, realizando o chamado rolamento leucocitário, seguido de adesão firme e transmigração (Pober; Sessa, 2007). Todavia, o excesso de passagem de exsudato nesse sítio, que tende a se acumular no espaço intersticial, caracteriza-se como o edema, um dos primeiros sinais cardinais da inflamação (Siddall; Khatri; Radhakrishnan, 2017).

Ademais, outros sinais acompanham a inflamação. Além do edema, mediadores como a histamina dilatam os vasos sanguíneos, deixando-os mais ingurgitados. Isso aumenta o fluxo sanguíneo local, gerando calor e vermelhidão (rubor), outros dois sinais cardinais da inflamação (Varela *et al.*, 2018). Outrossim, mediadores como as prostaglandinas e a bradicina podem também interagir com as terminações nervosas, levando à dor. Por fim, o quinto sinal cardinal, a perda de função, é a repercussão mais tardia na inflamação, diante dos danos que pode causar aos tecidos como necrose e apoptose (KUMAR; ABBAS, 2015). A figura 2 esquematiza os sinais cardinais da inflamação aguda e algumas das moléculas e mediadores:

Figura 2: Principais eventos envolvidos na resposta inflamatória aguda e suas repercussões no tecido.



Fonte: Adaptado de (Varela et al., 2018)

Concomitantemente a essas manifestações clínicas, ocorre um conjunto de eventos celulares no tecido cutâneo inflamado. Nesse contexto, as CL e outros macrófagos apresentadores de antígenos, bem como o endotélio dos sítios inflamatórios produzem mediadores, como as interleucinas 6 e 1 β (IL-6 e IL-1 β), para o recrutamento de células do sistema imune, a fim de combater o agente causador da resposta. O processo de migração celular consiste no rolamento dessas células para próximo ao local de dano, por meio das selectinas, proteínas expressas pelo endotélio, que aderem às integrinas do leucócito; posteriormente, ocorre a adesão estável e ativação desses leucócitos por meio das quimiocinas. Este processo culmina na transmigração das células para o sítio, afim de efetuar a resposta protetora (Abbas; Lichtman, 2015).

Entre os mediadores produzidos no microambiente inflamatório, as citocinas destacam-se como moléculas marcadoras mais bem estudadas em modelos de inflamação experimental. Dentre essas, destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que atua diretamente no endotélio aumentando a permeabilidade vascular e contribuindo para o edema; a interleucina-1 β (IL-1 β), que amplifica a resposta inflamatória e induz febre; a interleucina-6 (IL-6), envolvida na resposta de fase aguda e na diferenciação de linfócitos T; e a interleucina-8 (IL-8/CXCL8), que atua como potente quimioatraente de neutrófilos, direcionando essas células para o sítio inflamado (Abbas; Lichtman, 2015).

Desse modo, as primeiras células a interagir com as quimiocinas do sítio inflamatório são os neutrófilos. Eles desempenham diversas funções como a fagocitose de patógenos, a

liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) por meio do chamado *burst* oxidativo, mediado, em grande parte, pela enzima mieloperoxidase (MPO). Os neutrófilos também podem liberar armadilhas extracelulares (NETs) que são estruturas compostas por cromatina e proteínas granulares, as quais imobilizam e eliminam microorganismos, mas quando em excesso, contribuem para o dano tecidual e cronicidade da inflamação. Por fim, também estimulam mecanismos de reparação tecidual como a revascularização, pela ação das metaloproteinases da matriz, que ativam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e promovem o recrutamento de outras células reparadoras como fibroblastos (Castanheira; Kubes, 2019).

Nesse contexto, o estresse agudo na pele compromete a integridade tecidual por meio de um remodelamento transitório, especialmente quando não controlado adequadamente. As principais causas de lesão incluem fatores externos, como exposição à radiação solar e interação com produtos químicos, bem como fatores internos, como doenças autoimunes e dieta inadequada (Passeron *et al.*, 2021). Para estudar esses processos inflamatórios na pele, modelos experimentais são frequentemente utilizados. Algumas dessas pesquisas induzem a inflamação tópica por meio do 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), um ativador da proteína quinase C (PKC) que desencadeia a liberação de mediadores inflamatórios. Neste modelo é evidenciada a intensa infiltração de neutrófilos, hiperemia vascular e acentuado espessamento dérmico na análise histológica, além de entumescimento, aumento da vascularização e rubor das orelhas na análise macroscópica (Jayasinghe *et al.*, 2025).

Por outro lado, a barreira cutânea também dispõe de um sistema antioxidante constantemente ativo uma vez que desempenha função fundamental na defesa contínua contra a radiação solar ultravioleta (UV) e outros processos de defesa ao meio externo (Cândido *et al.*, 2022). O desequilíbrio da homeostase redox, isto é, um desequilíbrio dinâmico entre a síntese de moléculas pró-oxidantes e de antioxidantes (redutoras) a nível celular, contribui para o dano tecidual. Isso ocorre porque os radicais livres presentes, como o peróxido de hidrogênio, são altamente reativos aos componentes celulares. Consequentemente, essas estruturas podem ser oxidadas e deflagrar vias de morte celular programada de modo desajustado (Kumar; Abbas 2015).

Por conseguinte, os produtos do estresse oxidativo são moléculas potencialmente citotóxicas. Por exemplo, os hidroperóxidos, que atuam como marcadores precoces de dano às membranas lipídicas, ou ainda, o malondialdeído (MDA) e o 4-hidroxinonenal (4-HNE), que, por sua vez, refletem um estágio mais avançado de fragmentação e oxidação lipídica (Sies; Berndt; Jones, 2017). No tecido cutâneo, os marcadores de oxidação lipídica permitem avaliar

o grau de comprometimento da barreira físico-química da pele, visto que esse dano pode causar falhas na permeabilidade e agir como DAMPs, os quais podem gatilhar a inflamação (Pomi *et al.*, 2025).

Ademais, o sistema antioxidante da pele desenvolveu mecanismos especiais, havendo maior concentração de substâncias enzimáticas e não-enzimáticas, como as vitaminas C e E, na epiderme, comparado à derme (Rinnerthaler *et al.*, 2015). Já as substâncias enzimáticas compõem o sistema de defesa antioxidante, atuando como primeira linha no combate ao estresse oxidativo. A superóxido dismutase (SOD) atua como a primeira catalisadora, atuando na conversão do radical ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio molecular. Posteriormente, duas enzimas atuam na eliminação do H_2O_2 gerado: a catalase (CAT), localizada frequentemente nos peroxissomos, decompõe o H_2O_2 em água e oxigênio, enquanto a glutathione peroxidase (GPx), presente no citosol e nas mitocôndrias, reduz o H_2O_2 e hidroperóxidos lipídicos utilizando glutathione (GSH) como doadora de elétrons, sendo particularmente importante na proteção das membranas celulares (Ighodaro; Akinloye, 2018).

O excesso de EROs nas camadas da pele (distresse), funciona como gatilho que disparam cascatas de sinalização para aumentar a expressão gênica de proteínas como as enzimas antioxidantes, sendo a via mais conhecida para esse fim, a do Fator Nuclear derivado de eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) (Ngo; Duennwald, 2022). Quando o equilíbrio redox é estabelecido as enzimas produzidas por esse sistema, como a CAT e SOD, agem para mitigar os subprodutos reativos em moléculas estáveis, evitando a citotoxicidade e o dano à barreira dérmica (Cândido *et al.*, 2022).

Esses processos de inflamação e estresse oxidativo são os principais mecanismos atrelados às manifestações das doenças inflamatórias de pele, e o controle terapêutico desses eventos é um dos grandes desafios para a dermatologia (Nascimento; Almeida, 2022).

2.3.FARMACOTERAPIA DE ENFERMIDADES DÉRMATOLÓGICAS

As doenças inflamatórias de pele representam, a nível mundial, uma evidente demanda em investimentos para a saúde pública, visto que há uma tendência de aumento da incidência de doenças como dermatite atópica (DA) e psoríase, face aos fatores ambientais e genéticos da população (Pezzolo; Naldi, 2020). Há estimativa para a América Latina que sugere a prevalência de DA entre 2 a 5 % em adultos (Barbarot *et al.*, 2018), o que pode indicar que o Brasil acompanha a tendência dessa enfermidade. Além disso, as enfermidades dermatológicas apresentam importante correlação com o comprometimento da qualidade de vida. Indivíduos

afetados apresentam escore de qualidade de vida significativamente reduzido (0,89 vs. 0,95 na população geral) e maior risco de sintomas depressivos, isolamento social e solidão (Yew *et al.*, 2020).

Essas desordens podem ser complicadas pelo fato da pele ser um ambiente bastante exposto aos oxidantes ambientais como radiação UV, fatores químicos e físicos, o que permite o desequilíbrio redox, fragiliza os componentes dérmicos e consequentemente enfraquece a barreira dérmica e sua permeabilidade (Kruk; Duchnik, 2014). Diante disso, o tratamento das enfermidades dérmicas se depara com diversos desafios, como a via de administração de fármacos. A via tópica e transdermal, hodiernamente, é vastamente utilizada visto que oferece vantagens quanto a adesão do paciente, liberação e distribuição dos fármacos e redução de efeitos sistêmicos (Jiménez-Rodríguez; Guardado-Félix; Antunes-Ricardo, 2022). Apesar dessas vantagens, o uso de formulações tópicas pode, em alguns casos, induzir ou agravar quadros de dermatite de contato irritativa (DIC), uma reação inflamatória não imune, desencadeada por dano químico ou físico direto à barreira cutânea (Gonçalo, 2021).

Nesse cenário, os glicocorticoides são amplamente utilizados na farmacoterapia das afecções dermatológicas devido à capacidade de se ligar ao receptor citoplasmático de glicocorticóide (GR) e regular diversos fatores gênicos. Entre os principais alvos dessa regulação estão os fatores de transcrição NF- κ B e da proteína ativadora 1 (AP-1), que desempenham papel chave na síntese de sinalizadores pró-inflamatórios (Brunton; Chabner,; Knollmann, 2021). Embora eficazes, os corticóides apresentam limitações importantes no que tange à necessidade de uso contínuo ou quando a utilização é indiscriminada. Isso é o motivo pelo qual esses fármacos promovem diversos efeitos adversos como atrofia de pele, telangiectasias e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que podem reduzir a efetividade do tratamento (Vitalino *et al.*, 2025).

Por outro lado, a utilização de imunobiológicos representa uma abordagem terapêutica alternativa com menos efeitos adversos que os corticóides. Esses agentes farmacológicos consistem em medicamentos produzidos a partir de organismos vivos por meio de biotecnologia, sendo projetados para modular componentes específicos do sistema imunológico. Um exemplo desse direcionamento são os anticorpos monoclonais que bloqueiam a interleucina-17 (IL-17), uma citocina central de doenças autoimunes como psoríase (Brunton; Chabner,; Knollmann, 2021). Entretanto, são medicamentos que precisam de constantes investimento em estudos continuados e tecnologias farmacêuticas, portanto, são de alto custo para sistemas públicos e privados de saúde (Orfali *et al.*, 2023).

Diante disso, os produtos naturais (composições ou moléculas isoladas), representam

uma excelente alternativa como terapias adjuvantes visto que muitos desses compostos, como a curcumina e resveratrol, apresentam multifuncionalidades farmacológicas na pele com menor risco de toxicidade cumulativa (Kumar *et al.*, 2024). Além disso, de acordo com o estudo de Jadoon e colaboradores (2015), fitoprodutos tópicos como a *Calendula officinalis*, incorporados em tecnologias como cremes, têm mostrado eficácia contra dermatites inflamatórias principalmente através da neutralização de ROS e reparação da integridade da barreira cutânea, fato esse que corrobora a eficácia e segurança desses produtos. Essa conjuntura evidencia a relevância da prospecção de novas espécies vegetais com potencial bioativo para o desenvolvimento de fitoterápicos tópicos seguros e eficazes.

2.4. *Solanum stipulaceum*: BIOCOMPOSTOS E EVIDÊNCIAS FARMACOLÓGICAS

O gênero *Solanum* é responsável por aproximadamente 1244 espécies aceitas, sendo 62 dessas nativas da América do Sul, o que a torna um dos maiores gêneros angiospermas de distribuição cosmopolita (Knapp; Särkinen; Barboza, 2023). Ainda, representa o gênero mais diverso da família Solanaceae, sendo historicamente associado ao uso popular para tratar distintas enfermidades por possuir atividades antitumorais, analgésicas, anti-inflamatórias, antipsoriáticas, efeitos associados às saponinas esteroidais, compostos fenólicos, cumarinas, terpenos e alcaloides frequentemente identificados em seus espécimes (Kaunda; Zhang, 2019b).

A *Solanum stipulaceum* Willd. ex Roem. & Schult. é uma espécie endêmica do Brasil, de nome popular sacatinga, a qual ocorre em oito dos nove estados brasileiros predominantemente no bioma da Caatinga (de Lima *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, o estudo etnobotânico de Lima e colaboradores (2017), realizado em Arapiraca, Alagoas, investigou produtos naturais utilizados no tratamento de úlceras gastrointestinais pela população local e, dentre as 17 plantas listadas, a *S. stipulaceum*, mostrou-se como a espécie mais promissora. Essa espécie é uma planta arbustiva presente exclusivamente no Brasil, que ocorre majoritariamente no bioma Caatinga, podendo também ser encontrada em partes do Cerrado e Mata Atlântica. Algumas de suas estruturas e características botânicas estão demonstradas na figura 3 (*Solanum in Flora e Funga do Brasil*, 2026).

Figura 3: A) Espécie *S. stipulaceum*, cultivada em Arapiraca, Alagoas; B) Folha e fruto de *S. stipulaceum*; C) Flor de *S. stipulaceum*.



Fonte: (Lima et al., 2017).

Estudos fitoquímicos preliminares observaram que a *S. stipulaceum* possui um perfil rico em substâncias bioativas. Estudos primários isolaram três flavonoides (kaempferol, quercetina e tilirosídeo) e o ácido *p*-hidrobenzóico a partir do extrato benzênico das folhas, e constataram a capacidade antioxidante pelo sequestro de radicais livres (DPPH) *in vitro* (Nascimento *et al.*, 2005).

Paralelamente, Osorio (2015) investigou o perfil fitoquímico das flores e folhas. Os extratos etanólico e hexânico, bem como a fração em diclorometano das folhas, possuem diversos hidrocarbonetos lineares, tais como, β -sitosterol, estigmasterol, farnesilfarnesol e bis-(2-etil-hexil) ftalato. Já o perfil fitoquímico das flores permitiu a identificação de mais de 24 compostos entre eles, o β -cariofileno, γ -gurjuneno e β -gurjuneno, permitindo evidenciar diversas classes químicas, dentre elas alcaloides esteroidais, flavonoides e terpenoides, com potencial atividade antioxidante. Outrossim, nessa mesma pesquisa, o óleo essencial das flores apresentou importante atividade antileucêmica em linhagem celular THP-1 e não apresentou citotoxicidade em culturas de células da linhagem de fibroblastos humanos Wi-26VA4.

Posteriormente, o trabalho de Lima (2023) com o extrato clorofórmico e a fração clorofórmica das folhas dessa espécie verificou a capacidade antioxidante pelo teste DPPH e de redução do ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS) *in vitro*, bem como a quantificação de fenólicos totais. Foram identificados 10 compostos no EC: ácido cafeico, N-ferulil-tiramina I e N-ferulil-tiramina II (ácidos fenólicos); secoisolariciresino (lignana); ácido azelaico (ácido dicarboxílico saturado); kaempferol-*O*-rutinosídeo

(flavonoide); ácido oxo-di-hidroxi-octadecenoico (oxilipina); ácido trihidroxi-octadecenoico (metabólito da lipoxigenase do ácido linoleico) e loliolide I e loliolide II (monoterpenos). Tais achados corroboram a presença exímia e a capacidade redutora de radicais livres.

Estudos pré-clínicos *in vivo* avaliaram os efeitos farmacológicos de *S. Stipulaceum* na proteção contra úlceras estomacais. A administração oral aguda do extrato hidroetanólico das folhas de *S. stipulaceum* (EHSs), 5 g/kg, não produziu sinais de toxicidade ou mortalidade em ratos (Lima *et al.*, 2017). Procedendo às investigações, o extrato aquoso bruto, o EHSs, junto às frações hexânica, clorofórmica, acetato de etila e hidrometanólica (200 e 400 mg/kg) (Lima, 2021; Lima, 2017, 2020), inibiram lesões gástricas em ratos Wistar.

O extrato clorofórmico (300 mg/kg) e a fração clorofórmica (200 mg/kg) também evidenciaram efeito gastroprotetor, com mecanismo relacionado às prostaglandinas (PG), canais K_{ATP} , óxido nítrico e grupamentos sulfidrílicos, havendo indícios de que o composto N-trans-feruloiltiramina seria, em parte, o responsável pela atividade antiúlcera (Lima, 2023).

Recentemente, o trabalho de doutorado de Bianco (2026) avaliou o efeito cicatrizante de membranas de alginato de sódio incorporadas com o EHSs em feridas cutâneas excisionais induzidas em camundongos. O tratamento (1%) reduziu significativamente os níveis da citocina pró-inflamatória IL-1 β no tecido cicatricial tanto no 3º quanto no 7º dia após a indução da ferida, em comparação ao grupo não tratado. Esse efeito foi acompanhado por aumento da expressão do fator de crescimento VEGF, redução do estresse oxidativo (hidroperóxidos) e melhora dos parâmetros histológicos, sugerindo que a modulação e promoção do reparo tecidual cutâneo.

Já o extrato etanólico do caule revelou efeitos cronotrópico e inotrópico negativos em átrios isolados conforme a concentração (60-300 μ g/ml), além de efeito hipotensor por vasodilatação independente do endotélio (Ribeiro *et al.*, 2002). Adicionalmente, o extrato alcaloidal do caule apresentou efeito molusquicida contra esquistossoma nas concentrações de 100 e 50 μ g/ml (Silva *et al.*, 2006).

Nesse contexto, preparações com *S. stipulaceum* causaram diversos efeitos biológicos em organismos, associados à riqueza de biocompostos presentes na planta, que em geral estão relacionados aos efeitos antioxidantes. Considerando que o processo inflamatório agudo na pele está intrinsicamente associado ao estresse oxidativo e à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), a comprovada atividade antioxidante da planta permite hipotetizar que a *S. stipulaceum* também possa atuar modulando a resposta inflamatória cutânea. Dessa forma, esse conjunto de evidências estabelece uma base sólida para instigar diferentes investigações farmacológicas de relevância científica, incluindo estudos voltados ao tratamento tópico de inflamações agudas da pele.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial anti-inflamatório e antioxidante do extrato hidroetanólico das folhas da *Solanum stipulaceum* (EHSs) e do seu composto abundante em modelo murino de inflamação cutânea aguda.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar o efeito tópico do EHSs em modelo de inflamação cutânea aguda nos seguintes parâmetros:

- Edema de orelha;
- Alterações antamopatológicas;
- Infiltração de neutrófilos;
- Concentração de citocinas TNF- α , IL-6, e IL-1 β ;
- Estresse oxidativo.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. DROGAS

Foram utilizados o agente indutor TPA (Sigma-Aldrich®), o controle positivo dexametasona (Decadron® 4 mg/mL) e o anestésico isoflurano (BioChimico®). O ácido 4-hidroxibenzóico utilizado foi adquirida da Sigma-Aldrich®, em forma de pó, com pureza $\geq$ 99%, conforme especificado pelo fabricante. Esse composto foi diluído em acetona (Avantor®) e álcool etílico 99% (Êxodo Científica®).

4.2. COLETA E IDENTIFICAÇÃO DA *Solanum stipulaceum* Willd ex. Roem & Shult

As folhas da *S. stipulaceum* foram colhidas em setembro de 2019 no Povoado Nasceça do município de São Francisco, Sergipe, Brasil (10° 23.215524'S, 36° 54.091662'W). A planta foi encaminhada ao Herbário da Universidade Federal de Sergipe, Brasil, para o depósito de exsicata com o número de registro 42625.

O acesso ao patrimônio genético foi registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob o número AD57577.

4.3. PREPARAÇÃO DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DAS FOLHAS DE *S. stipulaceum* Willd ex. Roem & Shult

Amostras de 200 g folhas secas de *S. stipulaceum* foram enviadas ao Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Tecnologias Sociais em Saúde, no departamento de Farmácia (DFA) da UFS, onde a extração por infusão foi procedida em solvente 80% de etanol e 20% de água, durante sete dias. Posteriormente, foi filtrado e concentrado em evaporador rotativo (LG LOGEN) a 45% sob pressão reduzida. Em seguida, a secagem foi realizada à temperatura de 40°C em chapa. O rendimento final foi de 26 g de extrato (13%).

A caracterização fitoquímica do EHSs foi realizada em colaboração com pesquisadores do Departamento de Química da Universidade Federal de Sergipe, estando disponíveis no estudo de Reis (2026), na qual foi utilizado o mesmo lote do extrato empregado nesses ensaios biológicos. As análises foram conduzidas por espectrometria de massas de alta resolução (FT-Orbitrap MS) no modo de ionização por electrospray na polaridade negativa (HESI(-)). As amostras foram preparadas na concentração de 50 ppm em metanol grau HPLC e infundidas diretamente no espectrômetro sob as seguintes condições: temperatura da região de vaporização de 40 °C, voltagem do spray de 3,5 kV, temperatura do capilar de 300 °C, gás de bainha a 12

u.a. e gás de arraste a 5 u.a. As massas exatas dos íons detectados na forma $[M-H]^-$ foram convertidas em fórmulas moleculares, e as estruturas propostas foram atribuídas por comparação com dados da literatura.

4.4. ANIMAIS

Foram utilizados 108 camundongos (*Mus musculus*) fêmeas da linhagem Swiss (25- 30 g), provenientes do biotério do Laboratório de Farmacologia do Processo Inflamatório – Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Sergipe. Os animais foram mantidos em sala com temperatura controlada ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) e ciclo claro/escuro controlados (12 h cada) com acesso à ração e água *ad libitum*.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as normas sobre cuidados com animais previstos e fiscalizados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Sergipe, cujo projeto foi previamente aprovado sob o protocolo CEUA nº 1919270924 (ANEXO 1).

Ao final do experimento os animais foram anestesiados com isoflurano inalatório, seguida por eutanásia por deslocamento cervical. As carcaças foram acondicionadas em sacos plásticos e guardadas em freezer reservado para este fim até o descarte definitivo.

4.5. AVALIAÇÃO DE EDEMA INDUZIDO POR TPA

O edema foi induzido de acordo com a metodologia de Young; Wagner; Spires (1983), adaptada por Bonfim *et al.* (2014). Para tanto, os camundongos (n=5-7 por grupo), foram devidamente contidos e foi administrado topicamente, na orelha direita, o agente indutor de inflamação, o TPA (1 µg/orelha dissolvido em 20 µL de acetona). Na orelha esquerda e nas contralaterais dos animais de todos os grupos foram administrados 20 µL de acetona ou salina a 0,2 % de tween 80 %, com o intuito de que cada animal fosse seu próprio controle.

Cinco minutos após a administração de TPA, as orelhas direitas dos animais foram tratadas topicamente com EHSs (dissolvido em Tween 80 a 0,2% preparado em salina a 0,9%) ou AHB (dissolvido em acetona e álcool etílico 99%, proporção de 1:1), nas diferentes doses ou com o veículo, como descrito na Tabela 1. Como controle positivo, foi utilizado 20 µL de dexametasona (0,05 mg/orelha). As doses do EHSs escolhidas para essa pesquisa foram baseadas em estudo prévio do nosso grupo de pesquisa com outro extrato aquoso das folhas de *Annona muricata* L. (Cercato, 2021). Diante disso, foram utilizados os seguintes grupos experimentais para triagem de melhor dose efeito nas avaliações de edema, atividade de mieloperoxidase e de parâmetros histológicos e macroscópicos, de acordo com a tabela a seguir:

Tabela 1: Relação dos grupos experimentais para a avaliação do efeito anti-inflamatório tópico do EHSs e AHB no modelo de edema de orelha induzido por TPA.

Grupos experimentais	Indução/Tratamento por administração tópica
1. Veículos	Tween 80 (0,2%) em salina + Acetona (20 µL/orelha) ou Acetona + Álcool etílico.
2. Veículo + TPA	Acetona + TPA (1 µg/orelha)
3. EHSs ou AHB 0,3 mg + TPA	EHSs ou AHB (0,3 mg/orelha) + TPA (1 µg/orelha)
4. EHSs ou AHB 1 mg + TPA	EHSs ou AHB (1 mg/orelha) + TPA (1 µg/orelha)
5. EHSs ou AHB 3 mg + TPA	EHSs ou AHB (3 mg/orelha) + TPA (1 µg/orelha)
6. Dexa + TPA	Dexa (0,05 mg/orelha) + TPA (1 µg/orelha)

TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; EHSs: Extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum*; AHB: Ácido hidroxibenzóico; Dexa: dexametasona. Fonte: Autor, 2026.

A eutanásia foi realizada por deslocamento cervical nos animais previamente anestesiados com isoflurano inalatório, após 6 h da indução da inflamação. Em seguida, os sítios das orelhas foram recortados circularmente com o auxílio de um *punch* metálico de 8 mm de diâmetro e foi realizada a medida da massa dos sítios das orelhas, por um avaliador treinado e enconberto quanto a identidade dos grupos. Os valores foram expressos em mg e a partir deles foi calculado o edema como a variação (Δ) a partir da subtração entre as orelhas direita e esquerda de cada animal.

4.6. AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DE ORELHAS

A fim de visualizar as alterações inflamatórias caracterizadas por inchaço (edema) e vermelhidão (hiperemia) auriculares, os registros fotográficos foram realizados por meio de captura digital de alta resolução (50 MP) com smartphone, mantido em suporte fixo para garantir distância focal e angulação padronizadas em todos os grupos experimentais.

Os animais foram mantidos anestesiados por isofluorano e foram individualmente posicionados sobre um anteparo de Etileno Acetato de Vinila (EVA) na cor azul, afim de contrastar e padronizar as imagens. As fotografias foram tiradas por um observador treinado, encoberto para o grupo e, posteriormente, as fotos que representaram a média entre os animais do grupo foram selecionadas.

4.7. AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

A análise histológica das orelhas (n=5/grupo) foi realizada em tecido cuidadosamente

retirado com o punch de 8 mm, sendo fixado e conservado em formol (10%) em microtubo até o momento da realização dos cortes histológicos. Posteriormente, as orelhas foram desidratadas, incluídas em parafina e em seguida seccionadas transversalmente num micrótomo em cortes de 5 µm de espessura. Estes cortes foram fixados em lâminas e corados com hematoxilina e eosina. As lâminas foram visualizadas em microscópio óptico Olympus, acoplado a sistema de captura de imagens digital utilizando o software Q-Capture Pro 7 (QImaging), com objetiva de 10 x e 20 x. Foram avaliados os aspectos histológicos, como espessura da derme e infiltrado leucocitário.

Para determinação das espessuras dermo-epidérmicas, foram utilizadas três secções histológicas de cada espécime, analisadas em magnificação de 100x. Um campo histológico foi selecionado (*hot spot*) em cada secção e foram tomadas três medidas de espessura dermoepidérmica em cada área. As medidas foram obtidas através do *software Image J* (versão 1.44). Inicialmente, foi realizada a calibração do fotomicroscópio, a partir do qual a fotografia foi obtida (formato .tiff), a fim de ajustar a escala da imagem e obter a correta escala de conversão de pixel para micrômetros. Usando a ferramenta *Set Scale*, o *software* foi calibrado com a imagem de uma régua de calibração (1000 µm) obtida no mesmo microscópio e aumento citados. Em seguida, utilizando a função *straight line*, foi traçada uma reta em três pontos equidistantes em cada campo histológico. A partir do comprimento dessas retas, foram obtidas as três medidas de cada campo analisado.

Para cada animal (espécime) foram obtidas 15 medidas, que foram expressas por médias de cada indivíduo, totalizando 75 medidas por cada grupo. Todas as etapas da avaliação dermo-epidérmica foram realizadas por avaliadores encobertos. Quanto aos grupos e as fotos representativas, foram obtidas do animal que apresentou a espessura média entre os grupos.

4.8. ATIVIDADE DA MIELOPEROXIDASE

O recrutamento de neutrófilos foi avaliado indiretamente pela medida da atividade da MPO nos sítios das orelhas. Após a medida da massa, as amostras de orelha foram mantidas sob refrigeração (-20°C). Posteriormente, foram adicionados 300 µl de tampão fosfato de potássio (50 mmol/L, pH 6,0) contendo 0,5% de brometo de hexadeciltrimetilamônio (HTAB). Cada amostra foi previamente picotada e homogeneizada, e o homogenato foi centrifugado (10.000 g, por 15 min). Os sobrenadantes obtidos foram submetidos à análise da atividade da MPO em placa de 96 poços. Para tanto, 10 µL dos sobrenadantes foram adicionados à solução de di-hidrocloreto de *o*-dianisidina (0,167 mg/mL, preparada em tampão fosfato de potássio, 50 mmol/L, contendo 0,005% de H₂O₂). As alterações nos valores de absorbância a 460 nm

foram registradas durante um intervalo de 2 min e os resultados foram expressos como unidades de MPO (UMPO/sítio de orelha), considerando-se 1 UMPO como a quantidade de enzima que degrada 1 μmol de H_2O_2 à 25°C, conforme previamente descrito por Bradley e colaboradores (1982).

4.9. DOSAGEM DE HIDROPERÓXIDOS TOTAIS

Para dosagem de hidroperóxidos totais, que são marcadores primários de lesão oxidativa, foi utilizada a técnica espectrofotométrica por FOX-2 modificado. Essa técnica consiste basicamente na oxidação de íons ferroso (Fe^{2+}) a íons férrico (Fe^{3+}) sob condições ácidas, pelos hidroperóxidos lipídicos, sendo o xilenol orange o indicador.

Para tanto, cada amostra foi previamente picotada e os sítios auriculares dos animais ($n=7$) foram homogeneizados em 300 μL de tampão fosfato salino (PBS) e centrifugadas (10000 g, 4°C, em 30 min). Os sobrenadantes obtidos foram submetidos à análise em placa de 96 poços. Para tanto, 20 μL dos sobrenadantes foram adicionados à solução de FOX (Proporção 1:9 de Solução 1: Xilenol orange 0,76 mg/ml; sulfato ferroso amoniacal 0,98 mg/ml e ácido sulfúrico a 250 mM; e Solução 2: Hidroxitolueno butilado 0,97 mg/ml e Metanol). Passados os 30 min a leitura foi realizada a 560 nm. Os resultados foram expressos como o coeficiente de extinção molar dos hidroperóxidos, considerando-se que absorbância é resultado do coeficiente de extinção molar do cromóforo = $4,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ x concentração de hidroperóxidos (mol/L), conforme previamente descrito (Jiang; Hunt; Wolff, 1992).

4.10. ATIVIDADE DA CATALASE

A dosagem de atividade da catalase (CAT) foi realizada com base nos estudos de Nelson; Kiesow (1972) e Gioda e colaboradores (2010). Amostras de orelhas foram pesadas, homogeneizadas em PBS e tiveram a quantidade de proteínas normalizadas para 1 mg/mL (Bradford, 1976). Posteriormente, foram pipetadas 10 μL em duplicada na placa de 96 poços junto aos 195 μL do tampão CAT (140 mg/mL de fosfato de potássio monobásico e 4,3 mg/mL de fosfato dissódico hepta-hidratado) e 5 μL de peróxido de hidrogênio a 1 mol/L. A leitura dos poços foi realizada a 240 nm em cinética de 5 min, com intervalo de 15 s entre as leituras. A atividade da enzima foi expressa pela diferença da variação das absorbâncias ($\Delta\text{E}/\text{minuto}/\text{mg}$ de proteínas), representando o decaimento de H_2O_2 nos 5 minutos.

4.11. QUANTIFICAÇÃO DE CITOCINAS

As citocinas $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 e IL-1 β foram quantificadas utilizando kits para ELISA

(Invitrogen®). Os sítios das orelhas foram homogeneizadas em um volume fixo de 300 µL de tampão de extração de citocinas (PBS contendo coquetel de inibidor de protease, PMSF, NaCl, EDTA e Triton X) e centrifugadas (9000 g, 4°C, em 10 min). Desses, cerca de 50 µL do sobrenadante foi adicionado à placa de 96 poços de alta ligação, com o anticorpo de captura previamente aderido e a placa bloqueada. Posteriormente, as amostras foram incubadas (3 a 24 horas), lavadas e adicionadas ao anticorpo de detecção. Em seguida, o conjugado foi adicionado à placa e, por fim, acrescentado o substrato. As placas foram analisadas em espectrofotômetro de acordo com o protocolo do fabricante. A concentração de citocinas foi expressa em picogramas por sítios auriculares coletados (pg/sítio).

4.12. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão da média e foram avaliados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Confirmada a distribuição normal, foram avaliados por análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste para comparações múltiplas de Bonferroni.

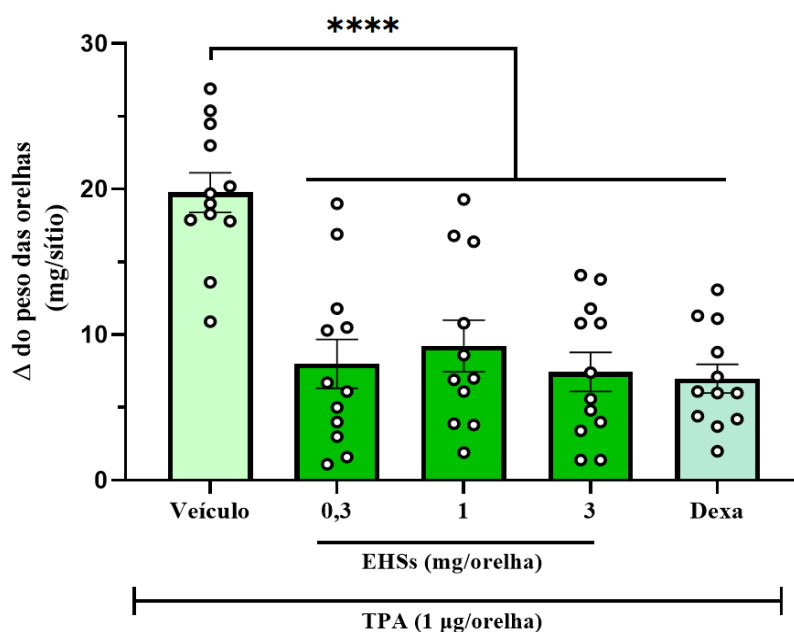
Em todos estes procedimentos foi utilizado o programa estatístico GraphPadPrism (versão 8.4.2). Foram considerados significativos os valores que apresentaram $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

A caracterização fitoquímica do EHSs foi realizada em parceria com o Departamento de Química da UFS, utilizando o mesmo lote do extrato testado nos experimentos biológicos. A análise por FT-Orbitrap MS no modo negativo revelou uma composição rica em ácidos fenólicos e flavonoides (Reis, 2026). Dentre os compostos identificados, destacam-se o ácido 4-hidroxibenzóico (12,32% de abundância relativa), o ácido protocatecuico (7,44%), o kaempferol (7,11%) e a quercetina (0,33%) (ANEXO 2).

Como demonstrado na figura 4, após a indução da inflamação, houve menor edema nos grupos tratados com 0,3, 1,0 e 3,0 mg de EHSs/orelha ou dexta em comparação ao grupo veículo + TPA ($8 \pm 5,8$, $p < 0,0001$; $9,227 \pm 5,872$, $p < 0,0001$; $7,442 \pm 4,65$, $p < 0,0001$; $6,983 \pm 3,425$, $p < 0,0001$ vs $19,77 \pm 4,694$, respectivamente). A figura demonstra o resultado de 2 experimentos independentes ($n = 5-7$ /grupo/experimento), nos quais as amostras foram destinadas para avaliação de análise histológica e atividade da MPO.

Figura 4: Delta (Δ) do peso das orelhas submetidas ao tratamento com o extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum* (EHSs).

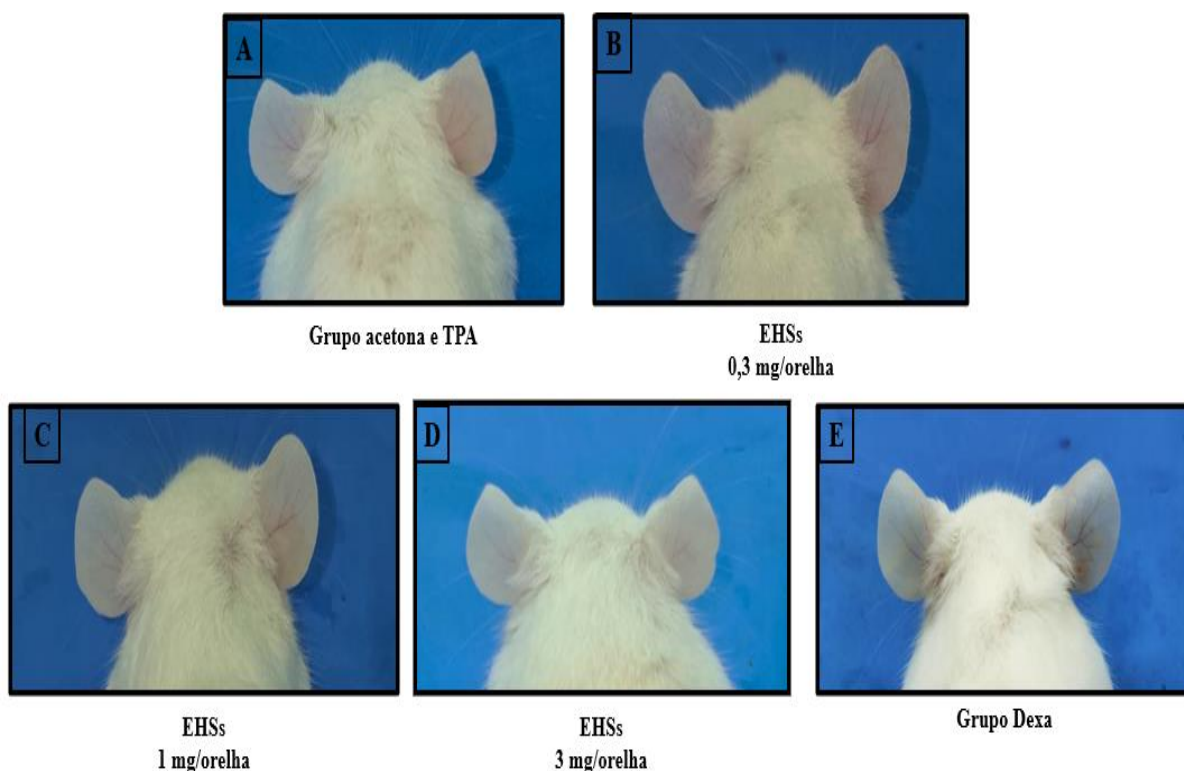


A inflamação tópica foi induzida nos animais pela aplicação de TPA (1 µg/orelha, $n=6-12$) nas orelhas direitas. O tratamento incluiu o EHSs nas doses de 0,3 mg/orelha ($n=6-12$), 1,0 mg/orelha ($n=6-11$) ou 3,0 mg/orelha ($n=6-12$), ou dexametasona (0,05 mg/orelha; $n=7-12$). Os dados representam o delta (Δ) calculado a partir do peso dos sítios das orelhas direitas (inflamadas) subtraindo pela massa da orelha contralateral. Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão; ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni. (**** $p < 0,0001$ e * $p < 0,05$ vs grupo veículo + TPA). TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; EHSs: Extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum*;

Dexa: dexametasona. Fonte: Próprio autor, 2026.

A partir dos experimentos realizados para avaliação do efeito terapêutico do EHSs foram obtidas as imagens representadas na figura 5, na qual estão expostos as fotografias representativas de cada grupo, captadas a fim de demonstrar a análise macroscópica das orelhas dos animais. O animal do grupo acetona e TPA (A) apresenta, em sua orelha direita, intumescimento, rubor e engurgitamento de vasos sanguíneos auriculares, evidenciando-se também o exsudato e maciez ao corte por punch. Nos grupos de tratamento com EHSs nas doses de 0,3 mg/orelha (B) e 1 mg/orelha (C) essas alterações inflamatórias são observadas, no entanto apresentam-se moderadamente atenuadas, enquanto no tratamento com 3 mg/orelha (D), a vascularização e espessamento auricular apresentam-se com um aspecto semelhante à orelha esquerda. No grupo dexa (E), o intumescimento do tecido é considerado imperceptível.

Figura 5: Alterações macroscópicas nas orelhas após 6 h da aplicação do TPA e tratamento com o extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum* (EHSs) ou dexametasona.



(Dexa). TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; AHB: Ácido 4-hidroxibenzóico; EHSs: Extrato hidroetanólico de *S. stipulaceum*. Fonte: Próprio autor, 2026.

A avaliação histopatológica das orelhas tratadas com EHSs evidenciou importantes variações estruturais entre os grupos. O grupo acetona (figura 6A) apresentou arquitetura

celular preservada, havendo ausência de exsudato e infiltração de células inflamatórias aparentes, demonstrando padrão histológico próximo à normalidade.

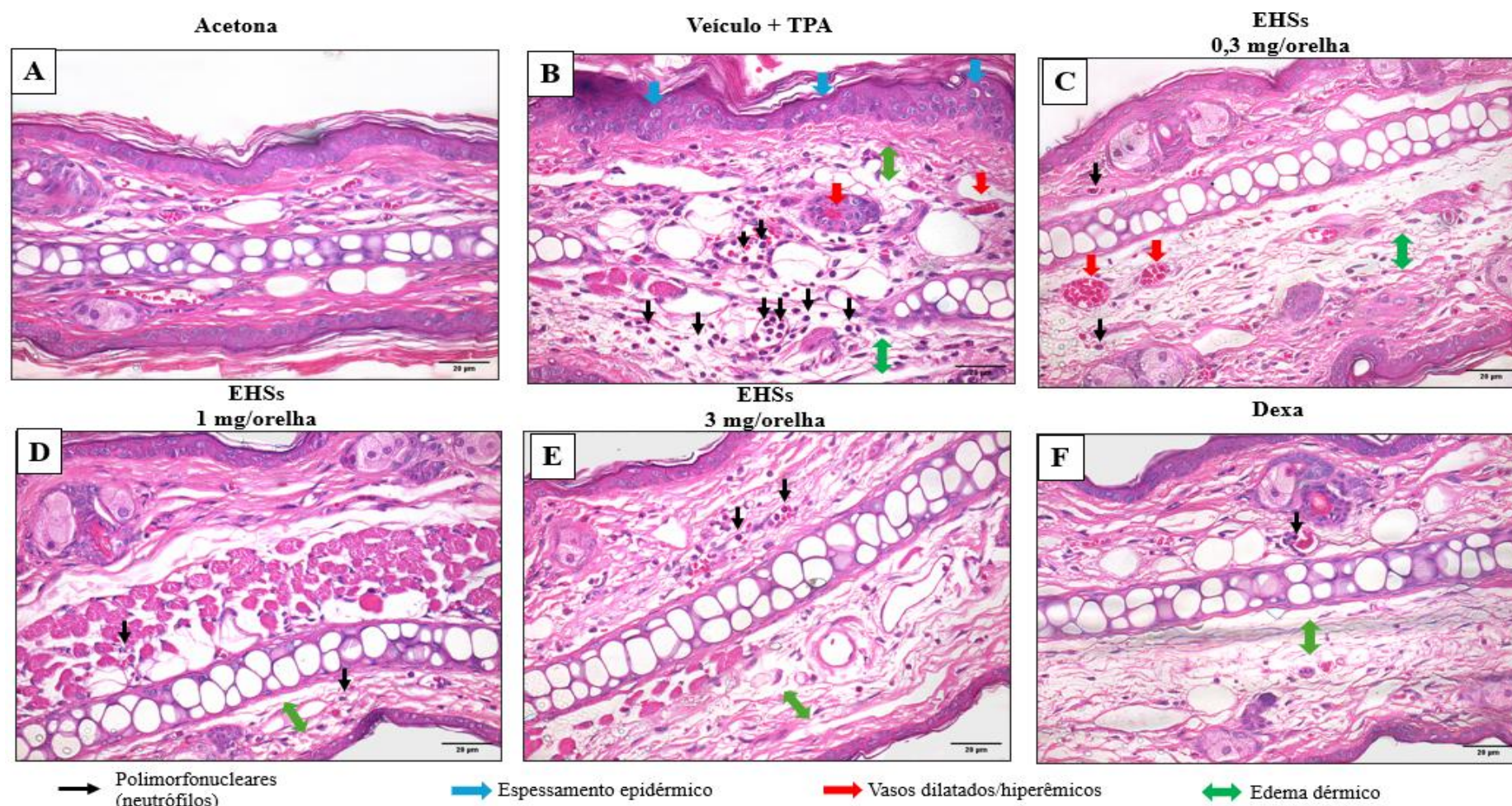
Já na Figura 6B, o grupo veículo + TPA caracterizou-se por um denso infiltrado inflamatório e exsudato dérmico. No compartimento epidérmico, os queratinócitos apresentaram tumefação celular (seta azul) compatível com degeneração hidrópica. Houve expressivo aporte de células polimorfonucleares (seta preta), com predomínio de neutrófilos dispersos entre os feixes de colágeno e anexos epidérmicos. Adicionalmente, constatou-se moderado desalinamento tecidual, secundário à expansão do espaço intersticial por líquido de edema (seta verde), decorrente do aumento da permeabilidade capilar. Alterações hemodinâmicas locais, como vasodilatação e hiperemia (seta vermelha) ativa, também foram notáveis, consolidando o perfil histopatológico típico da inflamação aguda induzida pelo TPA.

Nos grupos tratados com o extrato EHSs, observou-se menor presença dos parâmetros inflamatórios em comparação com o grupo veículo + TPA. Ainda, os grupos tratados apresentaram epiderme mais preservada morfológicamente e diminuição progressiva da deposição de exsudato entre as estruturas dérmicas e infiltração de células inflamatórias. Todavia, a dose de 0,3 mg/orelha ainda apresentou discreta presença de vasos hiperemiados (figura 6C).

Dentre as três doses testadas, o grupo tratado com a dose de 3 mg de EHSs/orelha apresentou os melhores aspectos histológicos, com marcante diminuição do infiltrado inflamatório e do exsudato dérmico, além de organização tecidual mais preservada (figura 6E). Observou-se redução importante da celularidade inflamatória e menor evidência de alterações vasculares e de edema, indicando efeito protetor relevante do tratamento sobre a inflamação induzida.

De modo semelhante, o grupo dexta (figura 6F), utilizado como controle farmacológico, apresentou menor presença do processo inflamatório, evidenciada por menor presença do infiltrado de polimorfonucleares, exsudato dérmico e com preservação da arquitetura cutânea.

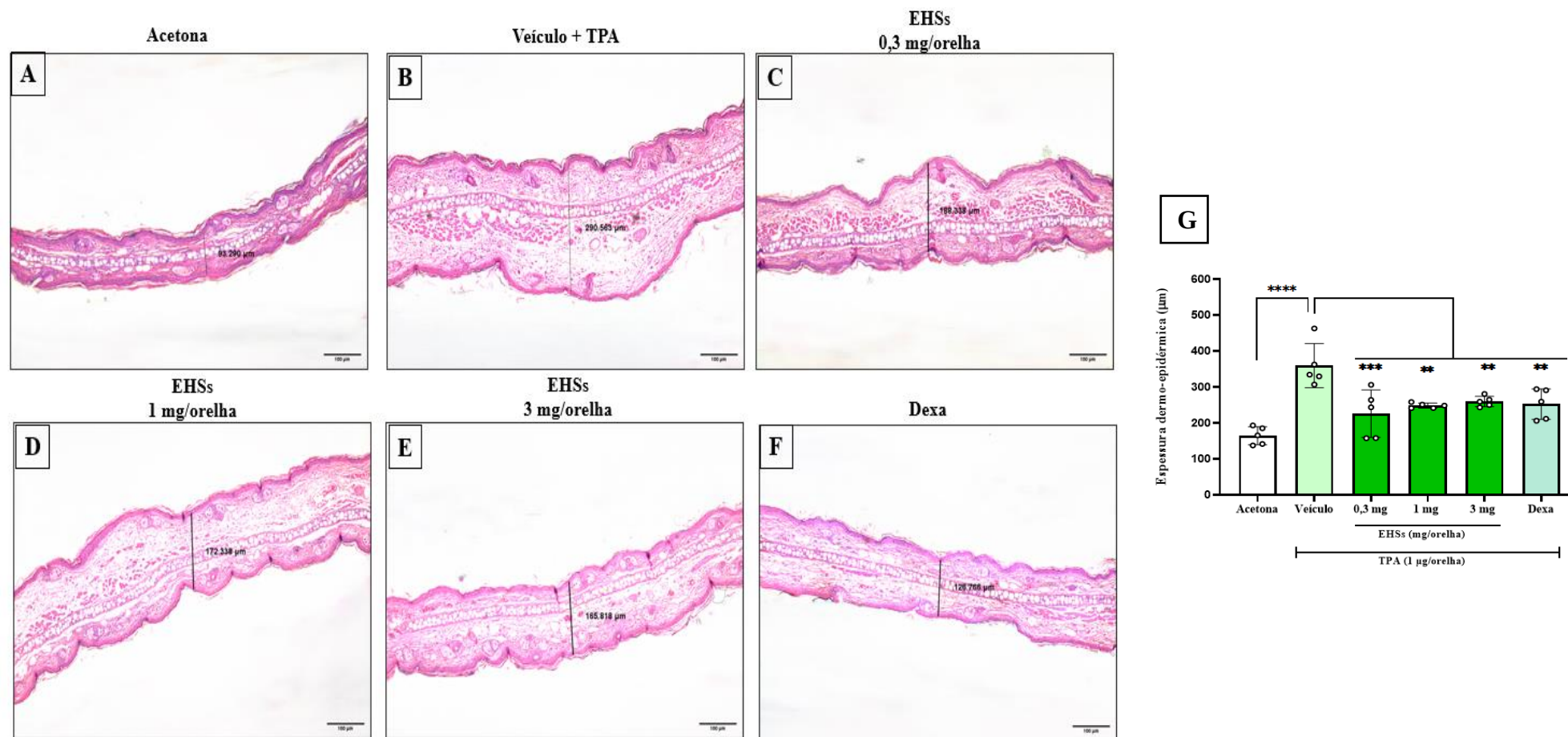
Figura 6: Análise morfológica das secções histológicas nos diferentes grupos experimentais.



A inflamação tópica foi induzida em todos os animais pela aplicação de TPA (1 µg/orelha, n=6) nas orelhas direitas. O tratamento incluiu o EHSs nas doses de 0,3 (n=5); 1,0 (n=5) ou 3,0 mg/orelha (n=5), ou com dexametasona (0,05 mg/orelha; Dexa, n=5). O grupo acetona (n=5) não recebeu o TPA (orelhas contralaterais). Fotomicrografias de secções histológicas coradas em HE (200 ×) representativas dos principais aspectos histomorfológicos observados nos diferentes grupos experimentais. Barras de escala = 20 µm. TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; EHSs: Extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum*; Dexa: dexametasona. Fonte: Próprio autor, 2026.

Na análise histomorfométrica (Figura 7G), realizada a fim de estimar o edema de maneira quantitativa pela espessura dermo-epidérmica, também foi possível notar diferenças significativas entre os grupos. É possível observar os cortes histológicos representativos das médias dos grupos entre no painel da figura 7 (A-F). O grupo veículo + TPA apresentou espessura aumentada em comparação ao grupo acetona ($359,5 \mu\text{m} \pm 61,19$ vs $164,9 \mu\text{m} \pm 24,93$, $p < 0,0001$). As orelhas tratadas com 0,3, 1 e 3 mg de EHSs apresentaram menor espessura em comparação com o grupo veículo +TPA ($226,2 \mu\text{m} \pm 66,01$, $p = 0,0002$; $248,5 \mu\text{m} \pm 7,042$, $p = 0,0018$; $260 \mu\text{m} \pm 14,40$, $p = 0,0054$ vs $359,5 \mu\text{m} \pm 61,19$, respectivamente). O tratamento com a dexametasona (0,05 mg/orelha) apresentou menor espessura em comparação com o grupo veículo + TPA ($252,7 \pm 42,16$ vs $359,5 \mu\text{m} \pm 61,19$, $p = 0,0027$) (Figura 7F).

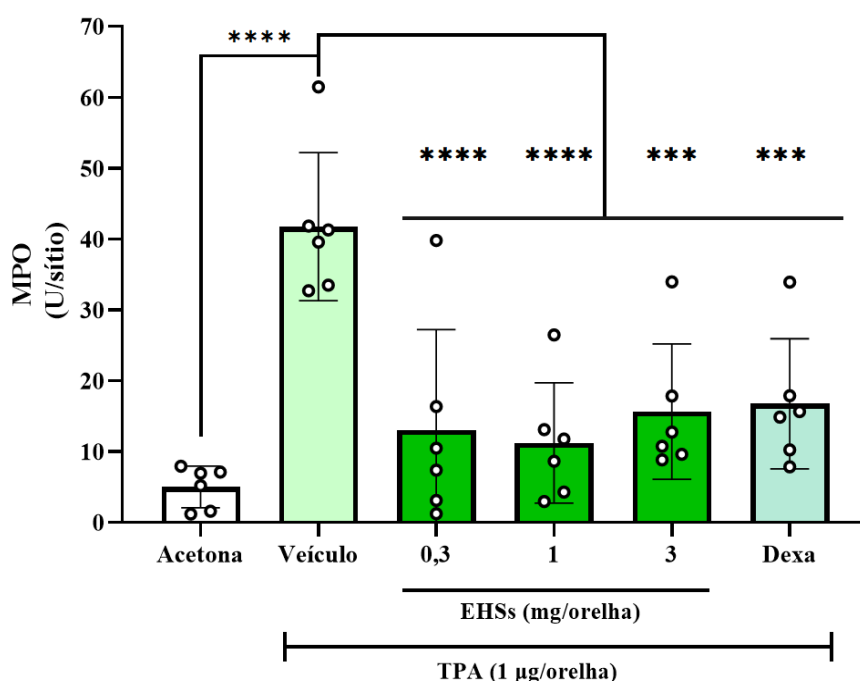
Figura 7: Determinação da espessura dermo-epidérmica média nos diferentes grupos.



A inflamação tópica foi induzida nos animais pela aplicação de TPA (1 μg/orelha, n=6) nas orelhas direitas. O tratamento incluiu o EHSs ndoses de 0,3 (n=5); 1,0 (n=5); 3,0 mg/orelha (n=5), ou com dexametasona (0,05 mg/orelha; Dexa, n=5). O grupo acetona (n=5) não recebeu o TPA (orelhas contralaterais). (A-F) Fotomicrografias representativas dos cortes histológicos com as espessuras médias das orelhas de camundongos corados com Hematoxilina e Eosina (H&E), evidenciando as medidas locais de espessura tecidual (μm). Imagens capturadas sob aumento original de 100×; barras de escala = 100 μm. (G) Médias das espessuras dermo-epidérmica (n= 5, obtido a partir de médias de 15 medidas por animal). Dados expressos por média ± DP; ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni. **p<0,01, ***p<0,001 e ****p<0,0001 vs grupo veículo + TPA. TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; EHSs: Extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum*; Dexa: dexametasona. Fonte: Prórpio autor, 2026.

A fim de obter a quantidade indireta de neutrófilos, foi avaliada a atividade da MPO nos sítios de orelhas dos diferentes grupos experimentais. Conforme a Figura 8, quando expostos apenas ao veículo + TPA, houve maior atividade de MPO nos sítios em comparação ao grupo acetona ($41,74 \pm 10,44$ vs $4,998 \pm 2,944$ respectivamente, $p < 0,0001$). Quando tratadas com as doses de 0,3, 1,0, e 3,0 mg de EHSs/orelha, foi encontrada menor atividade da MPO, comparada ao grupo veículo + TPA ($13,07 \pm 14,17$, $p < 0,0001$; $13,07 \pm 14,17$, $p < 0,0001$; $11,21 \pm 8,474$, $p = 0,0003$ vs $41,74 \pm 10,44$, respectivamente). No entanto, não foi observada relação de dose-dependência para o efeito do EHSs.

Figura 8: Atividade de MPO nas orelhas inflamadas e submetidas ao tratamento com o extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum* (EHSs).



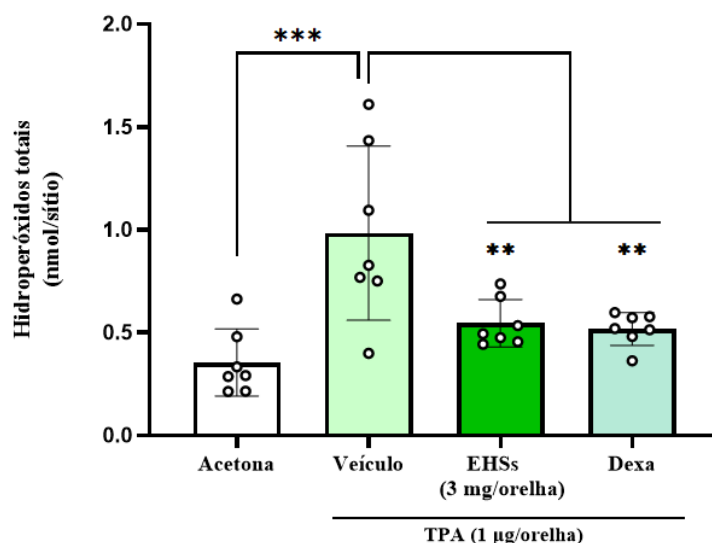
Inflamação tópica foi induzida nos animais pela aplicação de TPA (1 µg/orelha, n=6) nas orelhas direitas. O tratamento incluiu o EHSs nas doses de 0,3 mg/orelha (n=6), 1,0 mg/orelha (n=6), 3,0 mg/orelha (n=6); ou dexametasona (0,05 mg/orelha; n=5). O grupo acetona (n=7) não recebeu tratamento com TPA. Os dados são mostrados como a concentração da MPO no tecido (em U/sítio). Média ± DP; ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni. (***) $p < 0,001$ e (****) $p < 0,0001$ vs grupo veículo + TPA). TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; EHSs: Extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum*; Dexa: dexametasona. Fonte: Próprio autor, 2026.

Para prosseguimento das demais análises (citocinas, dosagem de hidropéroxidos totais e atividade da CAT) foi estabelecida a dose de 3 mg/orelha de EHSs, que promoveu relevante eficácia e maior homogeneidade nos parâmetros até então avaliados, com a mesma finalidade de reduzir o número de animais utilizados.

Nessa perspectiva, procedeu-se os ensaios de avaliação de parâmetros antioxidantes.

Para tal, a dosagem de hidroperóxidos totais foi realizada a fim de analisar a possível ação antioxidante do EHSs. Na figura 9, pode-se observar a maior concentração desse metabólito no grupo veículo + TPA, em comparação com as orelhas que não receberam TPA ($0,9837 \pm 0,4232$ vs $0,3550 \pm 0,1627$, $p = 0,0001$). Para o grupo tratado com o EHSs na dose de 3 mg/orelha, observou-se diminuição na concentração de hidroperóxidos, quando comparado ao grupo veículo + TPA ($0,5455 \pm 0,1154$ vs $0,9837 \pm 0,4232$, $p = 0,0062$), bem como no grupo dexta ($0,5181 \pm 0,08004$ vs $0,9837 \pm 0,4232$, $p = 0,0036$).

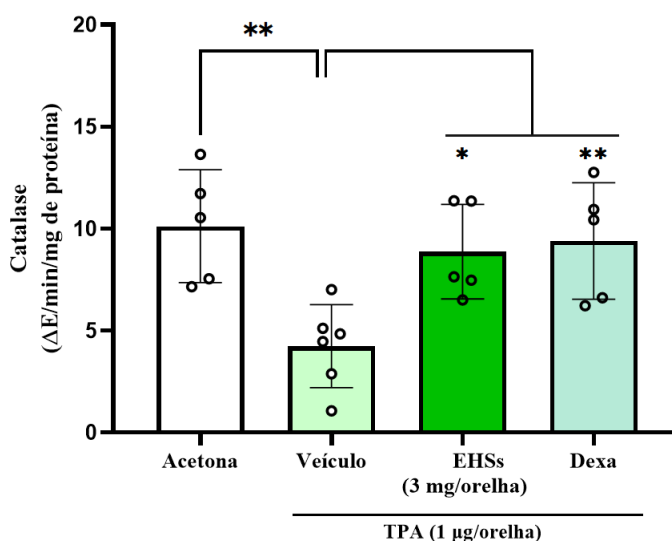
Figura 9: Determinação de hidroperóxidos totais.



A inflamação tópica foi induzida em todos os animais pela aplicação de TPA ($1 \mu\text{g/orelha}$, $n=7$) nas orelhas direitas. O tratamento incluiu o EHSs nas doses de $3,0 \text{ mg/orelha}$ ($n=7$), ou com dexametasona ($0,05 \text{ mg/orelha}$; Dexta, $n=7$). O grupo acetona ($n=7$) não recebeu a aplicação de TPA. A concentração de hidroperóxidos está expressa em nmol/sítio . Média $\pm$ DP ($n=7$). ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ vs grupo veículo + TPA). TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; EHSs: Extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum*; Dexta: dexametasona. Fonte: Próprio autor, 2026.

Complementarmente, foi avaliada a atividade da enzima antioxidante CAT, conforme Figura 10, nas orelhas dos diferentes grupos. O grupo veículo + TPA apresentou atividade da enzima reduzida em comparação ao grupo que recebeu apenas acetona ($4,233 \pm 2,038$ vs $10,12 \pm 2,767$, $p = 0,0034$). Ao tratar as orelhas com 3 mg/orelha de EHSs, a atividade da CAT foi maior em comparação com o grupo veículo + TPA ($8,872 \pm 2,316$ vs $4,233 \pm 2,038$, $p = 0,0205$), e o mesmo ocorreu para o grupo dexta ($9,396 \pm 2,854$ vs $4,233 \pm 2,038$, $p = 0,0097$).

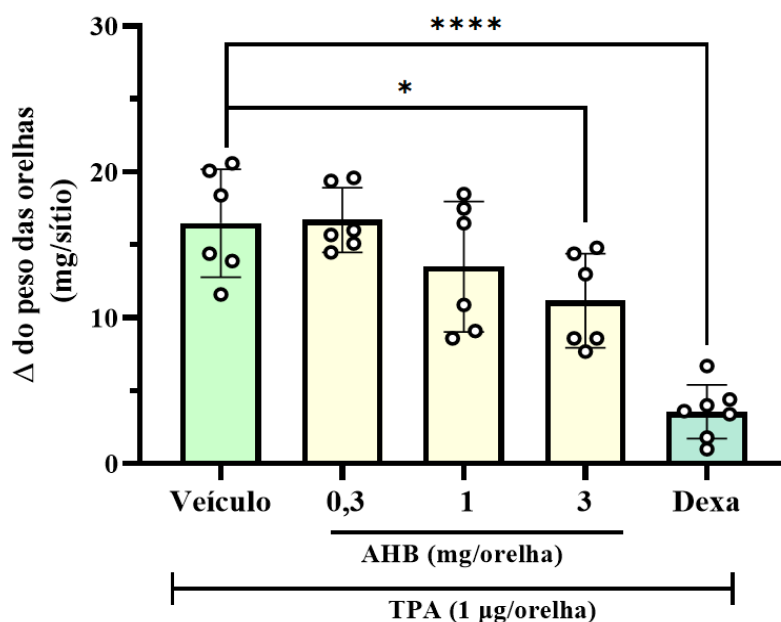
Figura 10: Avaliação da atividade da enzima antioxidante CAT.



A inflamação tópica foi induzida em todos os animais pela aplicação de TPA (1 µg/orelha, n=6) nas orelhas direitas. O tratamento incluiu o EHSs na dose de 3,0 mg/orelha (n=5) ou com dexametasona (Dexa, 0,05 mg/orelha; n=5). O grupo acetona (n=5) não recebeu tratamento com TPA. A concentração da CAT está expressa pela diferença da variação das absorbâncias durante a análise espectrofotométrica. Média ± DP (n=5-6). ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni. (* p<0,05 e ** p<0,01 vs grupo veículo + TPA). TPA: 12-O-tetradecanoilforbolacetato; EHSs: Extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum*; Dexa: dexametasona. Fonte: Próprio Autor, 2026.

A fim complementar a investigação anti-inflamatória do EHSs, foi procedida a avaliação do efeito do ácido 4-hidroxi-benzóico (AHB), ácido fenólico com maior abundância relativa identificada na caracterização, de maneira isolada. Como demonstrado na Figura 12, após a indução da inflamação, houve menor edema nos grupos tratados com 3,0 mg de AHB/orelha ou dexa (0,05 mg/orelha) em comparação ao grupo veículo + TPA (10.82 ± 3.473 , $p = 0,0382$; 3.557 ± 1.846 , $p < 0,0001$ vs 16.50 ± 3.703 , respectivamente). Não foram constatados menor edema nas intervenções de 0,3 e 1,0 mg em comparação ao grupo veículo + TPA (16.72 ± 2.218 , $p = 0.6282$ e 13.52 ± 4.475 , $p > 0.9999$ vs 16.50 ± 3.703 , respectivamente). Diante disso, a dose de 3 mg AHB/orelha foi selecionada às subseqüentes análises de macroscopia, concentrações de MPO e citocinas pró-inflamatórias a fim de novamente reduzir a quantidade de animais utilizados.

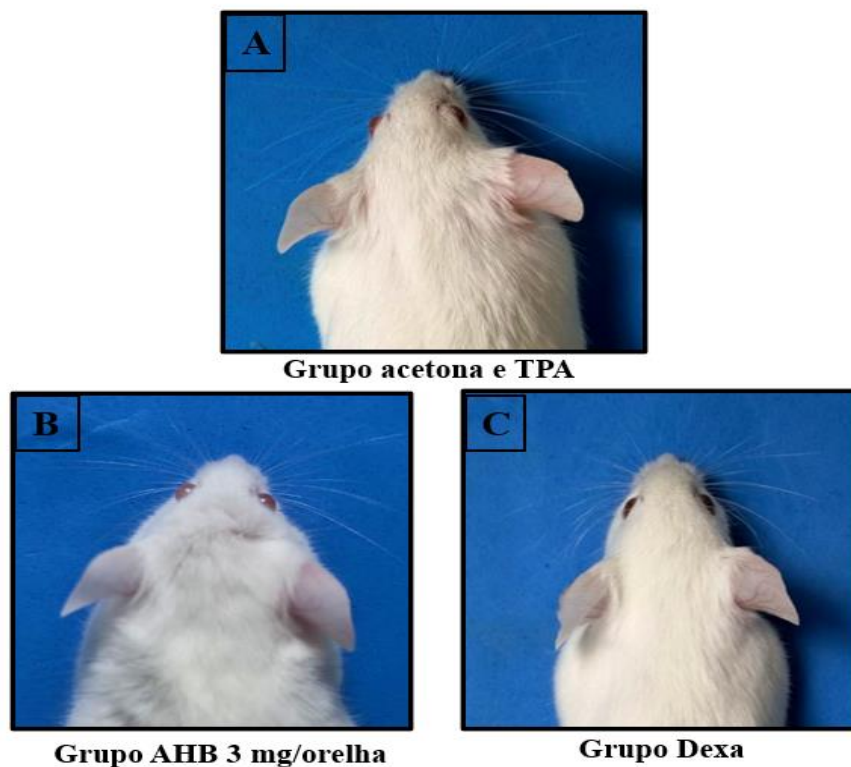
Figura 11: Delta (Δ) do peso das orelhas submetidas ao tratamento com Ácido hidroxibenzóico (AHB).



A inflamação tópica foi induzida nos animais pela aplicação de TPA (1 μ g/orelha, n=6) nas orelhas direitas. O tratamento incluiu o ABH nas doses de 0,3 mg/orelha (n=6); 1,0 mg/orelha (n=6) ou 3,0 mg/orelha (n=6), ou dexametasona (0,05 mg/orelha; n=7). Os dados representam o delta (Δ) do peso dos sítios das orelhas direitas (inflamadas) dos quais foi subtraída a massa da orelha contralateral. Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão; ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni. (****p<0,0001 e *p<0,05 vs grupo veículo + TPA). TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; AHB: Ácido 4-hidroxibenzóico; Dexa: dexametasona. Fonte: Próprio autor, 2026.

Na análise macroscópica (Figura 12), foi possível notar que os mesmos padrões inflamatórios auriculares já outrora observados nos grupos controles que foram descritos na figura 5, evidenciando-se, então, no grupo que recebeu tratamento com AHB 3 mg/orelha (Figura 12B), a vascularização e espessamento auricular discretamente atenuados quando comparados à orelha que recebeu apenas TPA.

Figura 12: Alterações macroscópicas nas orelhas após 6 h da aplicação do TPA e tratamento com o ácido hidroxibenzóico (AHB) ou dexametasona (Dexa).

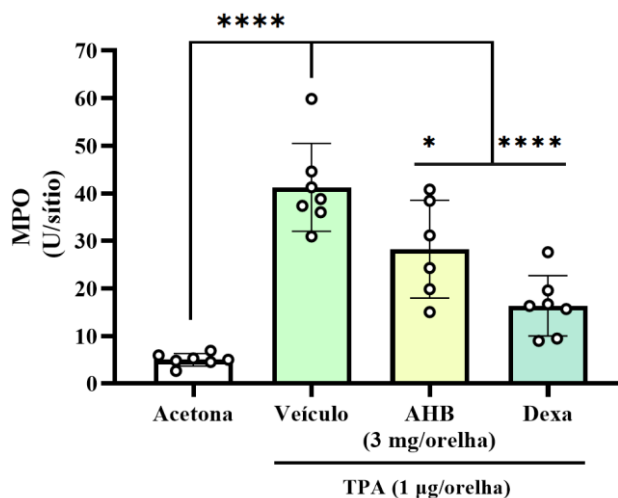


TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; AHB: Ácido 4-hidroxibenzóico; Fonte: Próprio autor, 2026.

Conforme a figura 13, quando expostos apenas ao veículo + TPA, houve maior atividade de MPO nos sítios em comparação ao grupo acetona ($41,3 \pm 9,2$ vs $5,0 \pm 1,3$ respectivamente, $p < 0,0001$). Quando tratada com a dose de 3,0 mg de AHB/orelha, observa-se que, assim como as intervenções com EHSs, apresentou menor atividade da MPO quando comparado ao grupo veículo ($28,2 \pm 10,3$ vs $41,26 \pm 9,2$ respectivamente, $p = 0,0145$).

Figura 13: Atividade de MPO nas orelhas inflamadas e submetidas ao tratamento com o

ácido hidroxibenzóico (AHB).



A inflamação tópica foi induzida nos animais pela aplicação de TPA (1 µg/orelha, n=6) nas orelhas direitas. O tratamento incluiu o AHB na dose de 3,0 mg/orelha (n=6) ou dexametasona (0,05 mg/orelha; n=6). O grupo acetona (n=6) não recebeu tratamento com TPA. Os dados são mostrados como a concentração da MPO no tecido (em U/sítio). Média ± DP; ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni. (****p<0,0001 e *p<0,05 vs grupo veículo + TPA). TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; AHB: Ácido 4-hidroxibenzóico; Dexta: dexametasona. Fonte: Próprio autor, 2026.

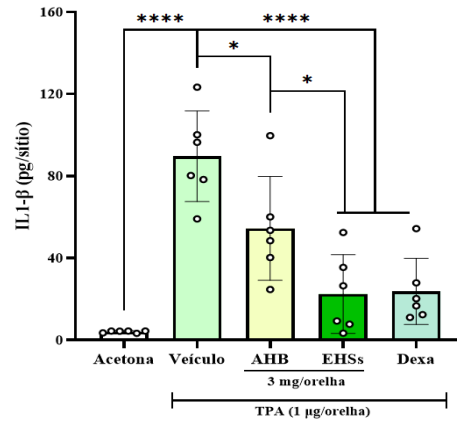
Dando prosseguimento, as análises de concentrações das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α foram realizadas com o EHSs e o AHB. Foi possível constatar uma menor concentração da IL-1 β nas orelhas que foram tratadas com 3 mg de EHSs e ABH, bem como no grupo dexta quando comparados ao grupo veículo + TPA (Figura 14A) ($22,47 \pm 1,18$, $p < 0,0001$; $54,46 \pm 25,32$, $p = 0,01333$; $23,75 \pm 16,17$, $p < 0,0001$ vs $16,50 \pm 3,703$, respectivamente). Pode-se observar esse mesmo padrão-resposta na dosagem da IL-6 nos grupos que receberam as intervenções (EHSs e AHB – 3 mg/orelha e grupo dexta) em comparação com o grupo veículo + TPA (Figura 14B) ($28,47 \pm 35,82$, $p < 0,0001$; $178,5 \pm 83,31$, $p = 0,0061$; $33,21 \pm 34,91$, $p < 0,0001$ vs $296,2 \pm 83,42$, respectivamente). Todavia, não foi possível observar diferença estatística na concentração da TNF- α nas intervenções com EHSs e AHB, tendo sido observado apenas no grupo dexta em comparação com o grupo veículo + TPA ($4,115 \pm 0,8417$ vs $1,04 \pm 5,425$ $p = 0,0304$) (Figura 14C).

Adicionalmente, foi possível observar diferenças significativas entre as intervenções testadas nesse mesmo experimento. Na dosagem da IL-1 β e IL-6, foi possível observar uma menor concentração desses mediadores no grupo que recebeu 3 mg de EHSs quando comparado com o grupo que recebeu AHB na mesma dose ($22,47 \pm 19,18$, vs $54,46 \pm 25,32$, p

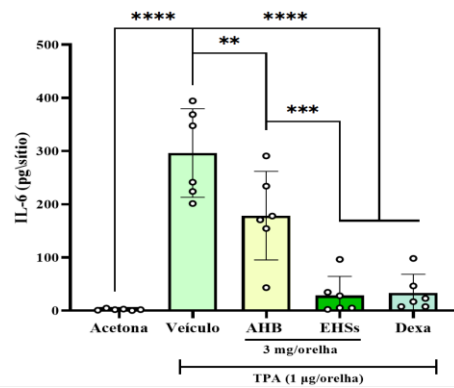
= 0,0270; $28,47 \pm 35,82$ vs $178,5 \pm 83,31$, $p = 0,0005$, respectivamente).

Figura 14: Concentração de IL-1 β (A), IL-6 (B), TNF- α (C) na orelha.

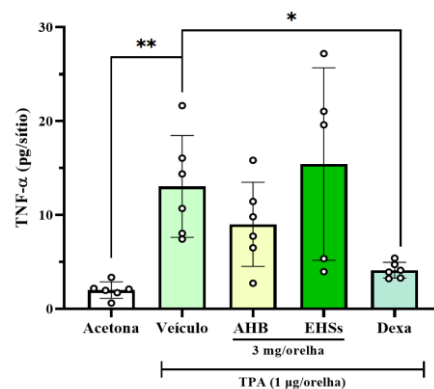
A



B



C



A inflamação tópica foi induzida em todos os animais pela aplicação de TPA (1 μ g/orelha, $n=5-6$) nas orelhas direitas. O tratamento incluiu o EHSs e AHB nas doses de 3,0 mg/orelha ($n=5-6$), ou com dexametasona (0,05 mg/orelha; Dexta, $n=6$). As concentrações das citocinas estão expressas em picogramas presentes nos sítios coletados pelo punch de 8 mm (pg/sítio). O grupo acetona ($n=6$) não recebeu tratamento com TPA. Média $\pm$ DP ($n=6$). ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni. (* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ e **** $p<0,0001$ vs grupo veículo + TPA). TPA: 12-O-tetradecanoilforbol acetato; AHB: Ácido 4-hidroxibenzóico; EHSs: Extrato hidroetanólico da *S. stipulaceum*; Dexta: dexametasona. Fonte: Próprio autor, 2026.

6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a investigar o efeito do extrato hidroetanólico das folhas de *S. stipulaceum* (EHSs) em modelo de inflamação tópica. Diante do perfil rico em antioxidantes, hipotetizou-se sua ação anti-inflamatória na pele e, concordantemente, observou-se que o EHSs reduziu o edema, o infiltrado de neutrófilos (MPO), a concentração das citocinas IL-6 e IL-1 β , o espessamento dérmico e as alterações morfológicas da inflamação aguda. Além disso, diminuiu a peroxidação lipídica (hidroperóxidos) e aumentou a atividade da catalase (CAT), ressaltando o seu potencial terapêutico.

Diversos estudos procuram investigar potenciais medicamentos entre os produtos naturais de uso popular. Isso se deve ao fato de frequentemente possuir caráter de multifuncionalidade farmacológica e maior janela terapêutica (que precisa ser comprovada para cada produto individualmente), o que os tornam potenciais substitutos dos corticoides tópicos utilizados em doenças dermatológicas (Mohd Zaid *et al.*, 2022).

Neste estudo, o TPA foi utilizado para induzir a inflamação na pele por representar um potente ativador da PKC, proteína central nas vias de sinalização celular que estimulam a inflamação por meio da ativação dos fatores de transcrição como NF- κ B e AP-1, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias, sendo o TNF- α a mais relevante para aumento de permeabilidade e vasodilatação e as IL-6 e IL-1 β , responsáveis pela quimiotaxia dos neutrófilos. Após 6 h de exposição das orelhas ao TPA são observadas alterações que mimetizam aquelas encontradas em dermatites irritativas de pele (Murakawa *et al.*, 2006).

A dexametasona, por sua vez, é um dos anti-inflamatórios esteroidais mais potentes e amplamente utilizados na rotina clínica, tanto por via tópica, como por via sistêmica, para tratar doenças inflamatórias e autoimunes de pele (Brunton; Chabner; Knollmann, 2021). Portanto, foi utilizado como controle farmacológico positivo.

Nas avaliações da ação anti-inflamatória do EHSs (atividade da MPO, concentração de citocinas pró-inflamatórias, edema e análise morfológica e morfométrica da histologia) foi possível observar efeito consistente sobre os parâmetros inflamatórios, bem como avaliar parte desses parâmetros ao longo da curva de doses testadas (0,3; 1 e 3 mg/orelha). Embora não tenha sido observada uma relação de dose-dependência nos parâmetros quantitativos, a dose de 3 mg/orelha destacou-se por apresentar maior homogeneidade de resultados entre os diferentes parâmetros avaliados, mostrando efeito superior ou igual às demais doses na maioria das análises. Diante disso, essa dose foi escolhida para prosseguir com as demais avaliações.

A diminuição do edema foi corroborada com a análise histológica dos tecidos a partir

da avaliação das espessuras dermo-epidérmicas. Apesar disso, ao realizar a análise histológica morfológica, o grupo que recebeu 3 mg/orelha de EHSs apresentou arquitetura mais preservada. Essa diferença de respostas doses-dependentes entre os métodos pode justificar a contradição, visto que a espessura é medida de forma pontual e objetiva, enquanto a análise morfológica é subjetiva e depende da interpretação do analista sobre um conjunto de fatores variáveis entre os *hotspots* das lâminas.

Apesar disso, foi possível observar nos dois parâmetros de análise a diminuição do edema entre as diferentes doses em comparação com o grupo induzido por TPA. Na análise morfológica, os grupos expostos ao EHSs apresentaram menor infiltrado inflamatório, atenuação de hiperemia e menor presença de exsudato dérmico, que é vastamente associado na literatura à capacidade anti-inflamatória de extratos em modelos experimentais (Murakawa *et al.*, 2006; Yeom *et al.*, 2019; Jayasinghe *et al.*, 2025).

Nesse sentido, a diminuição da MPO indica importante influência do EHSs na fase celular da inflamação aguda, uma vez que é um marcador indireto da infiltração e ativação de neutrófilos (Bradley *et al.*, 1982). Quando ativados, os neutrófilos utilizam MPO como agente oxidante para combater corpos estranhos e microorganismos, além de formar NETs (redes extracelulares de cromatina e proteínas granulares que prendem e matam patógenos). Além da função de primeira linha de combate aos patógenos, também contribui para o reparo tecidual na fase de resolução inflamatória (Castanheira; Kubes, 2019). Embora tenha sido registrada menor atividade desta enzima nos grupos tratados com EHSs, não foi observada, mais uma vez, uma resposta dose-dependente. Essa ausência pode ser explicada pela complexidade farmacológica do extrato, cujos compostos bioativos podem atuar de maneira sinérgica e nem sempre aditiva, fato frequentemente descrito para extratos do gênero *Solanum* (Ahmed *et al.*, 2026).

No contexto dos mediadores inflamatórios envolvidos no edema induzido por TPA, o EHSs não promoveu redução significativa dos níveis de TNF- α , apesar de ter atenuado de forma consistente o edema e outros marcadores inflamatórios. Esse achado sugere que o mecanismo de ação do EHSs não envolve a modulação direta dessa citocina, indicando um perfil anti-inflamatório potencialmente mais seletivo no que se trata da ação e produção das citocinas pró-inflamatórias mais amplamente investigadas.

Por outro lado, a redução significativa de IL-1 β e IL-6 observada nas orelhas tratadas com EHSs é particularmente relevante do ponto de vista fisiopatológico. A IL-1 β , assim como o TNF- α , desempenha papel crucial na amplificação da resposta inflamatória, promovendo a indução de outras citocinas, quimiocinas e mediadores lipídicos, além de contribuir para o

aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos (Dinarelli, 2011). Dessa forma, sua inibição pode resultar em um efeito anti-inflamatório substancial mesmo na ausência de modulação direta do TNF- α .

Outro ponto relevante é que o efeito do EHSs sobre a IL-1 β não se restringe ao modelo de edema de orelha induzido por TPA. Em estudo paralelo conduzido por (Biano) 2026, o EHSs, incorporado a membranas de alginato, também reduziu os níveis de IL-1 β em feridas cutâneas excisionais em camundongos, tanto no 3º quanto no 7º dia após a lesão. Esse dado sugere que a modulação da IL-1 β pelo extrato é um efeito consistente e independente do estímulo inflamatório por TPA ou cirúrgico, reforçando a relevância terapêutica da planta em diferentes contextos de inflamação cutânea.

Adicionalmente, a IL-6 exerce papel central na transição da inflamação aguda para a crônica, atuando na amplificação da resposta inflamatória sistêmica e na regulação da diferenciação de linfócitos T, especialmente na polarização de células Th17 (Hunter; Jones, 2015; Yameny, 2025). A redução dessa citocina sugere que o EHSs pode interferir em vias de sinalização associadas à perpetuação da inflamação, contribuindo não apenas para a atenuação do edema agudo, mas também para a limitação de processos inflamatórios mais prolongados.

Nesse sentido, a ausência de efeito significativo sobre o TNF- α não invalida a atividade anti-inflamatória do EHSs, mas, ao contrário, reforça a hipótese de que o extrato atue preferencialmente sobre vias *downstream* ou paralelas, como aquelas mediadas por IL-1 β e IL-6, ou ainda, pode-se especular que possa agir por mecanismos independentes de citocinas clássicas, incluindo a modulação de mediadores vasoativos (como histamina, óxido nítrico e bradicinina) e de vias intracelulares de sinalização, como NF- κ B e MAPKs (Kuo *et al.*, 2010).

Diante da consistência desses dados, o passo seguinte foi investigar os possíveis mecanismos antioxidantes envolvidos na ação do EHSs, uma vez que a literatura aponta riqueza de compostos com essa atividade na espécie. Fato corroborado pela caracterização fitoquímica do lote utilizado para confecção do EHSs objeto desse estudo (Reis, 2026).

Conforme explorado anteriormente, a inflamação e o estresse oxidativo estão intrinsecamente correlacionados em condições experimentais como a do presente estudo, uma vez que compartilham diversas vias de ativação molecular, como as das proteínas quinases (PKC) e do fator de transcrição NF- κ B, as quais são retroalimentadas tanto por metabólitos do estresse oxidativo quanto por outros mediadores inflamatórios (He *et al.*, 2017). A inflamação induzida pelo TPA corrobora esse fato, uma vez que sua aplicação tópica aumentou a concentração de hidroperóxidos e reduziu a atividade da catalase (CAT).

Ao expor o tecido a agentes oxidantes, seus compostos lipídicos sofrem degradação e

são convertidos em subprodutos do estresse oxidativo, sendo os hidroperóxidos os produtos primários dessa degradação (Jiang; Hunt; Wolff, 1992). Já a CAT é uma enzima antioxidante amplamente encontrada nos organismos, sendo responsável por reduzir o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em água, modulando sua participação nas funções celulares (Nelson; Kiesow, 1972). Diante disso, o tratamento com o EHSs na dose de 3 mg/orelha diminuiu a peroxidação lipídica, marcada pela redução das concentrações de hidroperóxidos, e ao aumentar a atividade da enzima antioxidante CAT, indicando um possível restabelecimento da homeostase redox no tecido inflamado.

Integrando os achados, é possível observar a relação consistente quanto ao infiltrado inflamatório. A redução da MPO indica indiretamente um menor recrutamento e ativação de neutrófilos. Esse último fato está frequentemente descrito com modulação da ação ou produção da quimiocina CXCL8/IL-8 e IL-6 (Abbas; Lichtman, 2015; Castanheira; Kubes, 2019). Essa última tendo sido encontrada atenuada nas orelhas tratadas com EHSs no presente estudo. Além disso, os achados histológicos também evidenciaram a menor infiltração de polimorfonucleares compatíveis com neutrófilos.

Tratando-se do estresse oxidativo, o extrato reduziu a peroxidação lipídica e restabeleceu a defesa antioxidante (CAT), sugerindo ativação da via Nrf2 ou sequestro direto de ROS. Esses efeitos múltiplos são consistentes com a presença de flavonoides e ácidos fenólicos, como quercetina e ácido cafeico. Compostos dessa natureza já foram descritos como inibidores da translocação do NF- κ B e supressores da via MAPK, com consequente redução de citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 (Di Salvo *et al.*, 2023) além de ativarem a via Nrf2 para produção de fatores antioxidantes, como as enzimas CAT e superóxido dismutase (Rinnerthaler *et al.*, 2015). Esses mecanismos podem estar inseridos nos efeitos biológicos do EHSs uma vez que possuem esses mesmos compostos e foi capaz de atenuar as concentrações de IL-6 e IL-1 β nos sítios auriculares.

A caracterização fitoquímica do EHSs, realizada por espectrometria de massas de alta resolução (FT-Orbitrap MS) com o mesmo lote do extrato utilizado nos ensaios biológicos, demonstrou a presença de ácidos fenólicos (como ácido 4-hidroxibenzóico, ácido protocatecuico e ácido cafeico) e flavonoides (como kaempferol e quercetina) (Reis, 2026). Muitos desses compostos como quercetina, kaempferol, N-feruliltiraminas e loliólídeos já possuem estudos que reforçam a atividade anti-inflamatória e antioxidante (Di Salvo *et al.*, 2023). A quercetina e kaempferol também demonstraram ação inibindo seletivamente enzimas inflamatórias como hialuronidase e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), além de suprimirem a produção de óxido nítrico. Mesmo em concentrações nanomolares, esses flavonóides

protegeram a Caco-2 (linhagem de adenocarcinoma de cólon humano) contra estresse oxidativo e inibem a ativação do fator de transcrição NF- κ B (Speisky; Arias-Santé; Fuentes, 2023), fato que pode sugerir possíveis mecanismos antiedematosos do EHSs.

Diante disso, é importante salientar que o método de extração com etanol e água (70%) foi descrito como eficaz para extração de compostos fenólicos e flavonoides, superando o uso de solventes puros (Minello *et al.*, 2021), o que pode corroborar o potencial de presença de antioxidantes clássicos no extrato.

O ácido 4-hidroxibenzóico (AHB) é um ácido fenólico de grande abundância relativa do EHSs (12.32 %) (Reis, 2026) e possui razoável investigações quanto suas propriedades antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora (Kou *et al.*, 2024; Winter *et al.*, 2017). Considerando esses fatos, foi estabelecida a hipótese de participação desse composto de maneira isolada na atividade anti-inflamatória. Desse modo, quando tratadas com AHB (3 mg/orelha) as orelhas demonstraram tanto menor edema, quanto menor concentração de MPO e interleucinas IL-6 e IL-1 β .

Recentemente, a utilização do AHB já foi descrita com potencial de inibir a ativação do inflamassoma NLRP3 e neutralizar ROS em modelos de choque séptico induzidos por LPS (Kou *et al.*, 2024). O que pode sugerir que a ação desse composto de maneira isolada poderia acontecer sobre os marcadores pró-inflamatórios, especialmente a IL-1 β , para atenuação do processo inflamatório e consequente edema.

Preliminarmente, outros estudos pré-clínicos com extratos e componentes produzidos pela família Solanacea apresentaram efeitos positivos contra a inflamação tópica induzida por TPA. A fração alcalóide do *Solanum paranense* também reduziu a atividade da MPO e preservou a arquitetura cutânea dos sítios inflamados (Piana *et al.*, 2017). Mais recentemente, o extrato etanólico do fruto da *Solanum nigrum* também diminuiu o edema e preservou parâmetros histopatológicos (Yeom *et al.*, 2019). Diversos glicolipídeos isolados da *Solanum lanceolatum*, por sua vez, inibiram a fosfolipase A2 e a COX-2 (Herrera-Salgado *et al.*, 2005), sugerindo que esse gênero não só é promissor quanto ao tratamento da inflamação, mas que também detém múltiplos compostos com diversos mecanismos anti-inflamatórios.

Quanto à ação da *S. stipulaceum* não foi encontrada descrição da avaliação em qualquer modelo pré-clínico relacionado ao tecido cutâneo. Há disponíveis relatos de ação protetora no epitélio gástrico (Araújo De Lima *et al.*, 2017; Lima, 2023).

Diante de todos os fatos apresentados, é necessário pontuar as limitações do presente estudo. Quanto ao perfil antioxidante, são necessários mais parâmetros para corroborar os dados obtidos. A avaliação *in vivo* da atividade da superóxido dismutase (SOD) e da glutathiona

peroxidase (GPx) é amplamente utilizada em modelos experimentais como forma de complementar esses achados. Nessa mesma perspectiva, outros marcadores de estresse oxidativo poderiam também ser avaliados, como o malondialdeído (MDA) e grupos sulfidrilas (-SH), a fim de corroborar a determinação de hidroperóxidos e ação antioxidante do extrato estudado (Poljšak; Jamnik; Milisav, 2025).

Por outro lado, outras questões relacionadas ao extrato também carecem de melhor elucidação. Apesar da toxicidade aguda já ter sido avaliada para essa planta anteriormente (Araújo De Lima *et al.*, 2017), demonstrando falta de toxicidade aguda, não há estudos publicados acerca de toxicidade crônica e subcrônica (estudo em andamento no laboratório), ou quanto à irritação dérmica ou citotoxicidade realizados especificamente com o EHSs. Esse fato promove lacunas importantes na transição de produtos naturais para ensaios pré-clínicos mais avançados (Mohd Zaid *et al.*, 2022). Ademais, embora tenha sido planejado, também não foi possível avaliar o EHSs no modelo de múltiplas aplicações de TPA (modelo crônico), o que poderia traçar um perfil de resposta diante da persistência do estímulo inflamatório.

Apesar destas limitações, os dados obtidos mostram de forma consistente que a aplicação tópica do EHSs causa efeito anti-inflamatório e antioxidante, com participação, pelo menos em parte, do ácido 4-hidroxibenzoíco. Essas ações biológicas possivelmente estão atreladas ao perfil de biocompostos presentes nesse extrato. No entanto, abrem-se perspectivas para identificação e isolamento desses compostos, bem como para avaliação do extrato em outros testes e modelos experimentais complementares, visando à confirmação desses efeitos.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o extrato hidroetanólico das folhas de *Solanum stipulaceum* (EHSs) possui efeito anti-inflamatório e antioxidante no modelo de edema de orelha induzido por TPA em camundongos. O tratamento tópico com o extrato reduziu o edema, a atividade da mieloperoxidase (MPO), os níveis das citocinas IL-6 e IL-1 β e as alterações histológicas, além de diminuir as concentrações de hidroperóxidos e aumentar a atividade da catalase (CAT), sugerindo restabelecimento da homeostase redox. Ademais, o ácido 4-hidroxibenzóico composto identificado preliminarmente no EHSs também reduziu o edema, MPO e as citocinas pró-inflamatórias de forma isolada, sugerindo sua participação, ao menos parcial, na ação anti-inflamatória do extrato bruto.

Esses resultados posicionam o EHSs como um candidato promissor para o desenvolvimento de fitoterápicos tópicos, oferecendo uma alternativa potencial aos tratamentos alopáticos disponíveis para doenças inflamatórias da pele. Contudo, estudos complementares são necessários para o isolamento e avaliação de outros compostos ativos, a investigação da irritação dérmica, a resposta em modelo de inflamação crônica (múltiplas aplicações de TPA) e a ampliação do perfil antioxidante com a dosagem de SOD e GPx.

8. PERSPECTIVAS

Como perspectivas futuras, pretende-se complementar a investigação do perfil antioxidante com a dosagem da superóxido dismutase (SOD), enzima que atua na primeira linha de defesa contra espécies reativas de oxigênio, nos sítio auriculares submetidos ao tratamento com o EHSs.

Adicionalmente, a elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos observados torna-se essencial, com ênfase na investigação das vias Nrf2 (regulação da resposta antioxidante) e NLRP3 (mediação da produção de IL-1 β), uma vez que os achados do presente estudo sugerem a participação do EHSs e do AHB nesses processos. Para tanto, técnicas moleculares como Western blotting e PCR poderão ser empregadas para análise da expressão protéica e gênica dessas vias, respectivamente.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.; LICHTMAN, A. *Imunologia Celular e Molecular* 8ª Edição. Porto Alegre, 2015.
- ABRAIRA, V. E.; GINTY, D. D. The Sensory Neurons of Touch. **Neuron**, Cambridge USA, v. 79, n. 4, p. 618–639, 2013. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273\(13\)00710-1](https://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273(13)00710-1). Acesso em: 24 abr. 2026.
- AHMED, S. *et al.* Unlocking the therapeutic potential of *Solanum* species as alternatives for pain and inflammation management. **South African Journal of Botany**, v. 188, p. 299–315, 2026. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629925006374>. Acesso em: 27 maio 2026.
- ANDERTON, H.; ALQUDAH, S. Cell death in skin function, inflammation, and disease. **Biochemical Journal**, v. 479, n. 15, p. 1621–1651, 2022.
- ARAÚJO DE LIMA, C. A. *et al.* A etnobotânica aplicada à úlcera gástrica e avaliação farmacológica de *Solanum stipulaceum*. **Acta Brasiliensis**, , v. 1, n. 1, p. 1, 2017.
- BARBAROT, S. *et al.* Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. **Allergy**, v. 73, n. 6, p. 1284–1293, 2018.
- BÄSLER, K. *et al.* The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption. **Journal of Controlled Release**, v. 242, International Conference on Dermal Drug Delivery by Nanocarriers, Berlin 14-16 March, p. 105–118, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916305089>. Acesso em: 22 abr. 2026.
- BIANO, L. S. **Efeito da membrana de alginato de sódio contendo extrato hidroalcoólico de *Solanum stipulaceum* Will na cicatrização de feridas cutâneas excisionais induzidas em camundongos.** 2026. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão - SE, 2026.
- BONFIM, R. 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, 2014.
- BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, 1976. Disponível em: [https://sci-hub.box/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://sci-hub.box/10.1016/0003-2697(76)90527-3). Acesso em: 5 jul. 2026.
- BRADLEY, P. P. *et al.* Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 206–209, 1982.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer de pele**. , 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele>. Acesso em: 14 jul. 2026.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN. **As bases farmacológicas da**

terapêutica de Goodman & Gilman. Porto Alegre.: Amgh, 2021.

BURSHTEIN, J. *et al.* Risks of topical corticosteroid therapy and role for advanced targeted topical treatments for inflammatory skin diseases: an expert consensus panel. **Dermatology Online Journal**, v. 31, n. 1, 2025.

CÂNDIDO, T. M. *et al.* Dietary Supplements and the Skin: Focus on Photoprotection and Antioxidant Activity—A Review. **Nutrients**, v. 14, n. 6, p. 1248, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/6/1248>. Acesso em: 26 abr. 2026.

CASTANHEIRA, F. V. S.; KUBES, P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. **Blood**, v. 133, n. 20, p. 2178–2185, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120425571>. Acesso em: 25 abr. 2026.

CERCATO, L. M. **EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO TÓPICO ASSOCIADO À ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO EXTRATO AQUOSO DAS FOLHAS DA *Annona muricata* L.** Tese (Doutorado em Ciências da saúde) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão - SE, 2021.

LIMA, C. *et al.* Evaluation of the Antioxidant and Gastric Antiulcerogenic Activities of the Hydroalcoholic Extract and Leaf Fractions of *Solanum stipulaceum* Roem. and Schult. **Pharmacognosy Research**, , v. 12, n. 3, p. 328–335, 2021.

DI SALVO, E. *et al.* Polyphenols from Mediterranean Plants: Biological Activities for Skin Photoprotection in Atopic Dermatitis, Psoriasis, and Chronic Urticaria. **Plants**, v. 12, n. 20, p. 3579, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2223-7747/12/20/3579>. Acesso em: 28 maio 2026.

DINARELLO, C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. **Blood**, v. 117, n. 14, p. 3720–3732, 2011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3083294/>. Acesso em: 17 jun. 2026.

GAFFOROV, Y. *et al.* Exploring biodiversity and ethnobotanical significance of *Solanum* species in Uzbekistan: unveiling the cultural wealth and ethnopharmacological uses. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1287793, 2024.

GIODA, C. R. *et al.* Cardiac oxidative stress is involved in heart failure induced by thiamine deprivation in rats. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 298, n. 6, p. H2039-2045, 2010.

GÓMEZ-GARCÍA, A.; MEDINA-FRANCO, J. L. Progress and Impact of Latin American Natural Product Databases. **Biomolecules**, v. 12, n. 9, p. 1202, 2022.

GONÇALO, L. **Tratado de Dermatologia**. 3 ed. São Paulo, 2021.

HANDLER, A.; GINTY, D. D. The Mechanosensory Neurons of Touch and their Mechanisms of Activation. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 22, n. 9, p. 521–537, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8485761/>. Acesso em: 24 abr. 2026.

HE, L. *et al.* Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive

Oxygen Species. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 44, n. 2, p. 532–553, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000485089>. Acesso em: 24 abr. 2026.

HERRERA-SALGADO, Y. *et al.* Myo-inositol-Derived Glycolipids with Anti-inflammatory Activity from *Solanum lanceolatum*. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 7, p. 1031–1036, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/np050054s>. Acesso em: 27 maio 2026.

HUNTER, C. A.; JONES, S. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. **Nature Immunology**, v. 16, n. 5, p. 448–457, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ni.3153>. Acesso em: 17 jun. 2026.

IGHODARO, O. M.; AKINLOYE, O. A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 54, n. 4, p. 287–293, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090506817301550>. Acesso em: 3 jun. 2026.

JADOON, S. *et al.* Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Longevity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 709628, 2015.

JAYASINGHE, A. M. K. *et al.* Curcuma longa L. Leaf and Pseudostem Extract Suppresses Inflammation in Cytokine-Stimulated HaCaT Keratinocytes and 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate-Induced Ear Edema in Mice. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 30, n. 11, 2025. Disponível em: <https://www.imrpess.com/journal/FBL/30/11/10.31083/FBL42888>. Acesso em: 26 abr. 2026.

JIANG, Z. Y.; HUNT, J. V.; WOLFF, S. P. Ferrous ion oxidation in the presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxide in low density lipoprotein. **Analytical Biochemistry**, v. 202, n. 2, p. 384–389, 1992.

JIMÉNEZ-RODRÍGUEZ, A.; GUARDADO-FÉLIX, D.; ANTUNES-RICARDO, M. Challenges and Strategies for Topical and Transdermal Delivery of Bioactive Peptides. **Critical Reviews & Trade in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 39, n. 1, 2022. Disponível em: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/3667c4ae6e8fd136,6ed0f7a902a1b2f0,08cc8a443e810f96.html>. Acesso em: 27 abr. 2026.

KAUNDA, J. S.; ZHANG, Y.-J. The Genus *Solanum*: An Ethnopharmacological, Phytochemical and Biological Properties Review. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 9, n. 2, p. 77–137, 2019b. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13659-019-0201-6>. Acesso em: 29 abr. 2026.

KNAPP, S.; SÄRKINEN, T.; BARBOZA, G. E. A revision of the South American species of the Morelloid clade (*Solanum* L., Solanaceae). **PhytoKeys**, v. 231, p. 1–342, 2023.

KOU, Y. *et al.* 4-Hydroxybenzoic acid restrains Nlrp3 inflammasome priming and activation via disrupting PU.1 DNA binding activity and direct antioxidation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 404, p. 111–262, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279724004083>. Acesso em: 17 jun. 2026.

KRUK, J.; DUCHNIK, E. Oxidative Stress and Skin Diseases: Possible Role of Physical Activity. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 2, p. 561–568, 2014. Disponível em: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=POCPA9&py=2014&vnc=v15n2&sp=561>. Acesso em: 27 abr. 2026.

KUMAR, N. S. *et al.* Immunomodulatory Plant Natural Products as Therapeutics against Inflammatory Skin Diseases. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 12, p. 1013–1034, 2024.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K. **Robbins & Cotran: Patologia - bases patológicas das doenças**. 9 ed. Elsevier, 2015.

KUO, D.-H. *et al.* Inhibitory Effect of Magnolol on TPA-Induced Skin Inflammation and Tumor Promotion in Mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 5777–5783, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf100601r>. Acesso em: 17 jun. 2026.

LI, N. *et al.* Skin and subcutaneous disease burden, 1990–2021: a GBD review. **International Journal of Surgery**, v. 112, n. 3, p. 7858, 2026. Disponível em: https://journals.lww.com/international-journal-of-surgery/fulltext/2026/03000/skin_and_subcutaneous_disease_burden,_1990_2021__a.179.aspx. Acesso em: 4 maio 2026.

LIMA, C. A. A etnobotânica aplicada à úlcera gástrica e avaliação farmacológica de *Solanum stipulaceum*. **Acta Brasiliensis**, v. 1, n. 1, 2017.

LIMA, C. A. A. EFEITO GASTROPROTETOR DAS FOLHAS DE *Solanum stipulaceum* Willd ex. Roem & Shult (SACATINGA). **Tese de doutorado**, São Cristóvão - SE, 2023.

LIMA, C. A. A. Evaluation of the Antioxidant and Gastric Antiulcerogenic Activities of the Hydroalcoholic Extract and Leaf Fractions of *Solanum stipulaceum* Roem. and Schult. v. 12, n. n. 3, p. 328, 2021.

LOSQUADRO, W. D. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 25, n. 3, Facial Reconstruction Post-Mohs Surgery, p. 283–289, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064740617300263>. Acesso em: 22 abr. 2026.

MINELLO, L. *et al.* Estudo comparativo de diferentes métodos de extração de compostos bioativos de plantas alimentícias não convencionais (PANC). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, p. e190101724210, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24210>. Acesso em: 28 maio 2026.

MOHD ZAID, N. A. *et al.* Promising Natural Products in New Drug Design, Development, and Therapy for Skin Disorders: An Overview of Scientific Evidence and Understanding Their Mechanism of Action. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 16, n. 6, p. 23–66, 2022a.

MOHD ZAID, N. A. *et al.* Promising Natural Products in New Drug Design, Development, and Therapy for Skin Disorders: An Overview of Scientific Evidence and Understanding

Their Mechanism of Action. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 16, p. 23–66, 2022b.

MURAKAWA, M. *et al.* Involvement of tumor necrosis factor (TNF)-alpha in phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced skin edema in mice. **Biochemical Pharmacology**, v. 71, n. 9, p. 1331–1336, 2006.

NASCIMENTO, R. J. B. *et al.* Flavonóides e atividade antioxidante das folhas de *Solanum stipulaceum* Roem & Schult. **Resumo expandido á 28a Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química (SBQ)**, Paraíba, 2005.

NASCIMENTO, O. V.; ALMEIDA, S. C. ESTRESSE OXIDATIVO E SINALIZADORES INFLAMATÓRIOS COMO MARCADORES DO QUADRO DE OBESIDADE: UMA BREVE REVISÃO NARRATIVA. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218**, v. 3, n. 8, p. e381746, 2022. Disponível em: <https://recima21.com.br/recima21/article/view/1746>. Acesso em: 2 jun. 2026.

NELSON, D. P.; KIESOW, L. A. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25 degrees C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV. **Anal Biochem**, v. v. 49, n. n. 2, p. 474–478, 1972.

NGO, V.; DUENNWALD, M. L. Nrf2 and Oxidative Stress: A General Overview of Mechanisms and Implications in Human Disease. **Antioxidants**, v. 11, n. 12, p. 2345, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9774434/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

ORFALI, R. L. *et al.* Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, v. 98, n. 6, p. 814–836, 2023.

OSORIO, A. M. B. *et al.* Essential Oil from Flowers of *Solanum stipulaceum*: Composition, Effects of γ -Radiation, and Antileukemic Activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, p. 2233–2240, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbchs/a/ZhkvjLqZqrS5Qy7L7jyzNgJ/abstract/?lang=en>. Acesso em: 1 jun. 2026.

OSORIO, A. M. B. Estudo fitoquímico das folhas de *Solanum stipulaceum* Roem. & Schult. e composição, atividade biológica e efeito da radiação gama nos óleos essenciais obtidos a partir das suas flores e folhas. **Dissertação de mestrado**, Belo Horizonte - MG, 2015.

PASSERON, T. *et al.* Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 10, p. 1963–1975, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.17432>. Acesso em: 26 abr. 2026.

PEÑA, O. A.; MARTIN, P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**, v. 25, n. 8, p. 599–616, 2024.

PEZZOLO, E.; NALDI, L. Epidemiology of major chronic inflammatory immune-related skin diseases in 2019. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 16, n. 2, p. 155–166, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1719833>. Acesso em: 27 abr.

2026.

PIANA, M. *et al.* Solanum paranense Extracts and Solanine Present Anti-Inflammatory Activity in an Acute Skin Inflammation Model in Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2017, p. 4295680, 2017.

POBER, J. S.; SESSA, W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. **Nature Reviews. Immunology**, v. 7, n. 10, p. 803–815, 2007.

POLJŠAK, B.; JAMNIK, P.; MILISAV, I. The Importance of Multifaceted Approach for Accurate and Comprehensive Evaluation of Oxidative Stress Status in Biological Systems. **Antioxidants**, v. 14, n. 9, p. 1083, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12466452/>. Acesso em: 29 maio 2026.

POMI, F. L. *et al.* Oxidative Stress and Skin Diseases: The Role of Lipid Peroxidation. **Antioxidants**, Basel, Switzerland, v. 14, n. 5, p. 555, 2025.

RAJKUMAR, J. *et al.* The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 36, n. 4, p. 174–185, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000534136>. Acesso em: 22 abr. 2026.

REIS, E. S. **LEISHMANIOSE CUTÂNEA: DA ANÁLISE DA CARGA DA DOENÇA NO BRASIL A AVALIAÇÃO DO POTENCIAL LEISHMANICIDA DE UM BIOCURATIVO A BASE DE ALGINATO E EXTRATO DE *Solanum stipulaceum* Willd ex. Roem & Schult.** 2026. Tese de doutorado - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão - SE, 2026.

RIBEIRO, E. a. N. *et al.* Cardiovascular effects induced by the aqueous fraction of the ethanol extract of the stem of *Solanum stipulaceum* in rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 34–35, 2002.

RINNERTHALER, M. *et al.* Oxidative Stress in Aging Human Skin. **Biomolecules**, v. 5, n. 2, p. 545–589, 2015. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/5/2/545>. Acesso em: 26 abr. 2026.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. **Patologia Bases Patológicas das Doenças**. 8.^aed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

SIDDALL, E.; KHATRI, M.; RADHAKRISHNAN, J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. **Kidney International**, v. 92, n. 1, p. 37–46, 2017.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative Stress. **Annual review of biochemistry**, v. 86, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28441057/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

SILVA, T. M. S. *et al.* Molluscicidal activity of *Solanum* species of the Northeast of Brazil on *Biomphalaria glabrata*. **Fitoterapia**, v. 77, n. 6, p. 449–452, 2006. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X06001353>. Acesso em: 2 maio 2026.

SOLANUM IN FLORA E FUNGA BRASIL. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2026. Disponível em: <https://floradobrasil.jbrj.gov.br/consulta/ficha.html?idDadosListaBrasil=14865>. Acesso em:

25 abr. 2026.

SPEISKY, H.; ARIAS-SANTÉ, M. F.; FUENTES, J. Oxidation of Quercetin and Kaempferol Markedly Amplifies Their Antioxidant, Cytoprotective, and Anti-Inflammatory Properties. **Antioxidants**, Basel, Switzerland, v. 12, n. 1, p. 155, 2023.

VARELA, M. L. *et al.* Acute Inflammation and Metabolism. **Inflammation**, v. 41, n. 4, p. 1115–1127, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0739-1>. Acesso em: 25 abr. 2026.

VITALINO, M. de O. *et al.* Uso indiscriminado de corticosteroides tópicos: uma revisão sobre efeitos adversos cutâneos e sistêmicos. v. 11, n. 2, 2025. Disponível em: <https://interferencejournal.emnuvens.com.br/revista/article/view/168>. Acesso em: 28 abr. 2026.

WINTER, A. N. *et al.* Comparison of the Neuroprotective and Anti-Inflammatory Effects of the Anthocyanin Metabolites, Protocatechuic Acid and 4-Hydroxybenzoic Acid. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, n. 1, p. 6297080, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2017/6297080>. Acesso em: 17 jun. 2026.

WONG, R. *et al.* The dynamic anatomy and patterning of skin. **Experimental Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 92–98, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/exd.12832>. Acesso em: 22 abr. 2026.

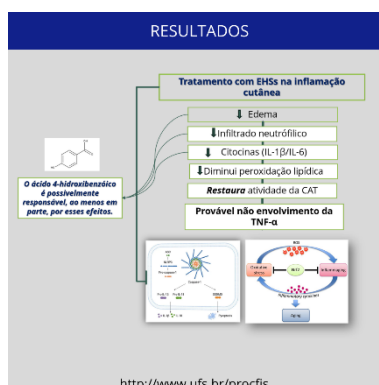
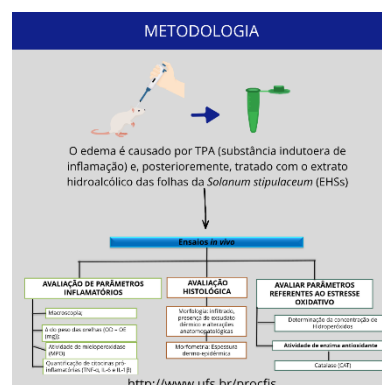
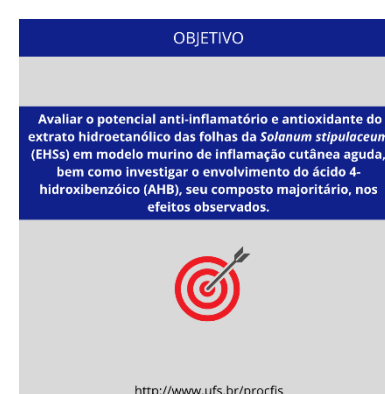
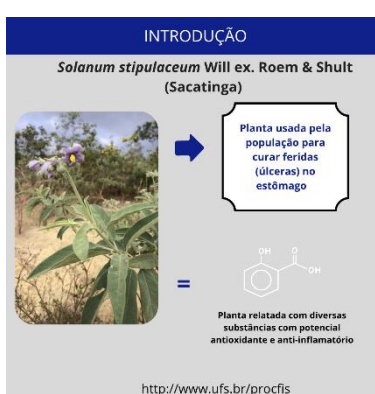
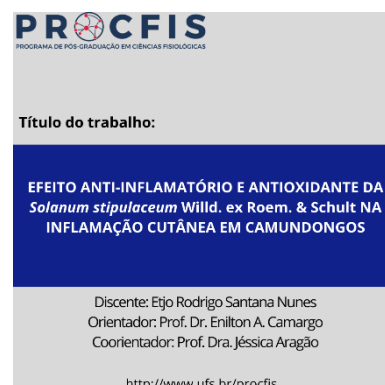
YAMENY, A. A. IL-6, TNF- α , IL-1 β , and IFN- γ Cytokines as Core Inflammatory Biomarkers: Biological Roles, Diagnostic Utility, and Clinical Applications. **Journal of Bioscience and Applied Research**, v. 11, n. 3, p. 1055–1061, 2025. Disponível em: https://jbaar.journals.ekb.eg/article_456942.html. Acesso em: 16 jun. 2026.

YEOM, Y.-E. *et al.* Anti-inflammatory effects of the extract of *Solanum nigrum* L. on an acute ear edema mouse model. **Materials Technology**, 2019. Disponível em: <https://sci-hub.box/10.1080/10667857.2019.1638671>. Acesso em: 27 maio 2026.

YEW, Y. W. *et al.* Psychosocial impact of skin diseases: A population-based study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12, p. e0244765, 2020.

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, 1983.

APÊNDICE 1 - Infográfico contendo os principais resultados para a sociedade, formulado de maneira didática para melhor compreensão.



ANEXO 1 – Aprovação no comitê de ética em pesquisa com animais



**Universidade
Federal de
Sergipe**

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Análise do potencial anti-inflamatório do *Solanum stipulaceum* em modelo de edema de orelha em camundongos", protocolada sob o CEUA nº 1919270924 (ID 000975), sob a responsabilidade de **Enilton Aparecido Camargo** e equipe; *Eljo Rodrigo Santana Nunes; Jéssica Maria Dantas Araujo* - 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 - CEPA da Universidade Federal de Sergipe (CEUA/CEPA/UFS) na reunião de 14/02/2025.

We certify that the proposal "Analysis of the anti-inflammatory potential of *Solanum stipulaceum* in the ear edema model in mice", utilizing 108 Heterogenics mice (108 males), protocol number CEUA 1919270924 (ID 000975), under the responsibility of **Enilton Aparecido Camargo** and team; *Eljo Rodrigo Santana Nunes; Jéssica Maria Dantas Araujo* - 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/CEPA/UFS) in the meeting of 02/14/2025.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\)](#)

Vigência da Proposta: de [04/2025](#) a [03/2027](#)

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, 05 de junho de 2026

Prof. Dr. Josemar Sena Batista
Presidente da CEPA
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal
Vice-presidente da CEPA
Universidade Federal de Sergipe

ANEXO 2 – Cromatogramas e espectros de massas (ESI-MS) da caracterização fitoquímica do EHSs (Reis, 2026).

1. Identificação dos compostos presentes no extrato de *Solanum stipulaceum* utilizando espectrometria de massas de alta resolução.

Compostos	M.T. [M – H]⁻ (m/z)	F.E.	Abundância Relativa (%)
Pyrogallol	125.0244	C ₆ H ₆ O ₃	0.03
4-Hydroxybenzoic acid	137.0244	C ₇ H ₆ O ₃	12.32
Protocatechuic acid	153.0193	C ₇ H ₆ O ₄	7.44
<i>p</i>-Coumaric acid	163.0401	C ₉ H ₈ O ₃	5.57
Vanillic acid	167.0350	C ₈ H ₈ O ₄	4.03
Gallic acid	169.0143	C ₇ H ₆ O ₅	0.09
Caffeic acid	179.0350	C ₉ H ₈ O ₄	0.76
Azelaic acid	187.0976	C ₉ H ₁₆ O ₄	8.58
Ferulic acid	193.0506	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	1.57
Loliolide	195.1027	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	0.95
Kaempferol	285.0405	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	7.11
12-Oxo phytodienoic acid	291.1966	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	0.31
Sorbifolin	299.0561	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	0.01
Quercetin	301.0354	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	0.33
3-O-methyl quercetin	315.0510	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	0.07
Cumaric acid	325.0929	C ₁₅ H ₁₈ O ₈	1.04
Caffeic acid hexoside	341.0878	C ₁₅ H ₁₈ O ₉	0.09
Santin	343.0823	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	0.01
Chlorogenic Acid	353.0878	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	0.11
Secoisolariciresinol	361.1657	C ₂₀ H ₂₆ O ₆	0.05
Herqueinone	371.1136	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	0.25
loganic acid	375.1297	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	0.01
Umuhengerin	387.1085	C ₂₀ H ₂₀ O ₈	0.03
Tuberonic acid glucoside	387.1661	C ₁₈ H ₂₈ O ₉	0.04
Theveside	389.1089	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁	0.01
Kaempferol 3-O-glucoside	447.0933	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	3.51
Quercetin 3'-glucoside	463.0882	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	0.09
M.T. [M – H] ⁻ : Massa teórica apresentada sem a presença de um próton; F.E.: Fórmula elementar.			

2. Espectros de massas (ESI-MS) da caracterização fitoquímica do EHSs.

SS #323-421 RT: 6.45-7.31 AV: 99 SB: 102 1.78-2.67 NL: 1.18E8

T: FTMS - p ESI Full lock ms [100.

