



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

ANDREANNE GOMES VASCONCELOS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE FRAÇÕES DE
LICOPENO DA GOIABA (*Psidium guajava* L.).**

**PARNAÍBA
2015**

ANDREANNE GOMES VASCONCELOS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE FRAÇÕES DE
LICOPENO DA GOIABA (*Psidium guajava* L.).**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Piauí-UFPI/Campus Ministro Reis Velloso, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Dr. José Roberto de Souza de Almeida Leite.

Co-Orientador: Dr. Jand-Venes Rolim Medeiros.

PARNAÍBA

2015

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial Prof. Cândido Athayde – Campus Parnaíba
Serviço de Processamento Técnico

V331a Vasconcelos, Andreanne Gomes.

Avaliação da atividade anti-inflamatória de frações de licopeno da goiaba (*Psidium guajava* L.) [manuscrito] / Andreanne Gomes Vasconcelos. – 2015.

69 f. : il. color.

Impresso por computador (printout).

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Piauí, 2015.

Orientador: Dr. José Roberto de Souza de Almeida Leite.

Co-Orientador: Dr. Jand-Venes Rolim Medeiros.

1. Carotenoide. 2. Fruta *Psidium guajava* L. 3. Inflamação. 4. Estresse oxidativo. I. Título.

CDD: 660.6

ANDREANNE GOMES VASCONCELOS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE FRAÇÕES DE
LICOPENO DA GOIABA (*Psidium guajava* L.).**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Piauí, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Aprovada em: 17/08/2015

BANCA EXAMINADORA



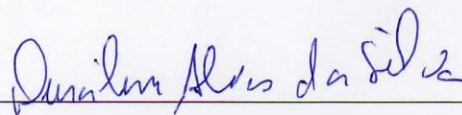
Prof. José Roberto S. A. Leite

UFPI (Orientador)



Prof. André Luiz dos Reis Barbosa

UFPI



Prof. Durcilene Alves da Silva

UFPI



Prof. Daniel Fernando Pereira Vasconcelos

UFPI

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à Deus e à minha família
pela força, amor, confiança e apoio desmedidos.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me fortalecer e validar todos os meus planos, por ser abundante no “ceio de minha consciência científica”.

Ao Professor Dr. José Roberto de Souza de Almeida Leite, exemplo de pessoa tão grande quanto o nome; agradeço por fazer jus à palavra Orientador e promover Ciência com talento, genialidade, criatividade e obstinação; agradeço por despertar em mim a astúcia científica e escalar meu crescimento profissional e pessoal.

Ao Professor Dr. Jand Venes Rolim Medeiros, pela contribuição prática e orientação neste projeto.

À minha família, por me incentivarem e acreditarem nas minhas escolhas, em especial à minha mãe Glória e meu pai Edvaldo (*in memoriam*), pela dedicação desmedida e por terem me dado os valores morais, éticos e pessoais que tenho.

Ao Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia – BIOTEC da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Ministro Reis Velloso, pelo subsídio à realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Físio-Farmacologia Experimental – LAFEX da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Ministro Reis Velloso, pelos subsídios primordiais para a realização de importantes atividades deste trabalho.

Aos colaboradores de pesquisa Raimunda Cardoso, Jéssica Teles, Luan Kelves, Thiago Lopes, Lucas Nicolau. Minha gratidão sobeja a gratidão científica-acadêmica; grata pela amizade, pela paciência, pelos risos e choros, pelo aprendizado e companheirismo.

À Adriany Amorim, iniciadora de tudo, grata por me abrir portas e me receber com solicitude, pela incomensurável contribuição para o meu saber. Seus ensinamentos, apoio e incentivo sempre foram valiosos na minha vida.

Aos amigos de toda a vida, que mesmo à distância se fizeram presente, me motivando a buscar meus sonhos.

Aos amigos efêmeros, que passaram, mas deixaram alguma forma de contribuição.

À Phytobios Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação LTDA e Anidro do Brasil Extrações S.A. pelo apoio tecnológico.

A FAPEPI (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí), pela concessão da bolsa.

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior), pela concessão da bolsa e pelo suporte técnico através do Portal Periódicos.

A todos os professores que compõem o Programa de Pós Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Piauí e aos professores de toda a minha jornada acadêmica, que mediaram o conhecimento com idoneidade, fizeram-se exemplos de profissionais, educadores e cidadãos, por isso cheguei aqui e com isso irei mais longe.

Aos livros e artigos, “o mestre que fala mas que não responde”, fonte de meu saber e companheiro a todo instante, que faz-nos “sapatear sobre os ombros de gigantes”.

EPÍGRAFE

O que agora é provado foi uma vez apenas
imaginado.

Willian Blacke – Inglês, Poeta, Pintor

RESUMO

Modelos experimentais em ratos têm demonstrado que o licopeno de diversas fontes, ou frações ricas em licopeno, desempenha um papel importante na modulação da inflamação. O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade anti-inflamatória do licopeno oriundo da goiaba vermelha (*Psidium guajava* L.), na forma de extrato de licopeno (ELG) ou licopeno purificado (LPG). A atividade anti-inflamatória foi testada inicialmente em modelo de edema de pata induzido por carragenina e o mecanismo anti-edematogênico envolvido foi avaliado por edema de pata induzido por diferentes agentes. Foi analisado o efeito de LPG 12,5 mg/kg sobre a migração leucocitária, atividade de mieloperoxidase (MPO) e concentração de glutatona reduzida (GSH) em modelo de peritonite. Os resultados mostraram que ELG (50 mg/kg i.p. e 100 mg/kg v.o.) e LPG (12,5 mg/kg v.o.) apresentaram o efeito inibitório máximo, com 80,33%, 80,33% e 70,49% de inibição, respectivamente, considerando a terceira hora após a indução do edema por carragenina. LPG (12,5 mg/kg v.o.) inibiu a formação de edema induzido por dextrana, composto 48/80, histamina e prostaglandina E2; reduziu significativamente a migração leucocitária e o recrutamento de neutrófilos para a cavidade peritoneal, reduziu a atividade de MPO e apresentou um efeito redox-protetor, sugerido pelo aumento dos níveis de GSH. Os resultados demonstram que o licopeno oriundo da goiaba confere efeito benéfico contra a inflamação aguda e abrem perspectivas para maiores estudos.

Palavras-chave: Carotenoide. Fruta *Psidium guajava* L. Inflamação. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Experimental models at rats have shown that lycopene from different sources, or fractions rich in lycopene, perform important role in modulation of inflammation. The objective this work is to evaluate the anti-inflammatory activity of lycopene from red guava (*Psidium guajava* L.), as lycopene extract (ELG) and lycopene purified (LPG). The anti-inflammatory activity was initially tested by carrageenan-induced paw edema model and the anti-edematogenic mechanism was verified by paw edema induced by different agents. The effect of LPG 12,5 mg/kg on neutrophil migration, myeloperoxidase (MPO) activity and glutathione (GSH) levels was measured by peritonitis model. The results demonstrate ELG (50 mg/kg i.p. and 100 mg/kg p.o.) and LPG (12,5 mg/kg p.o.) showed the maximum inhibitory effect, with 80,33%, 80,33% and 70,49% of inhibition, respectively, considering third hour after edema induction. LPG (12,5 mg/kg p.o.) inhibited formation of paw edema induced by dextran, compound 48/80, histamine and prostaglandin E₂; reduced significantly leukocyte migration and neutrophil recruitment to peritoneal cavity, reduced MPO activity and showed redox-protective action, suggested by the increased GSH levels. The results demonstrate that lycopene from guava confer beneficial effects against acute inflammation and opens prospects for further studies.

Key-words: Carotenoid. *Psidium guajava* L. Fruit. Inflammation. Oxidative stress.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

- Figura 1** – Alguns leucócitos envolvidos em resposta inflamatória: monócito (A), neutrófilo (B), eosinófilo (C) e basófilo (D) 19
- Figura 2** – Interação entre os leucócitos e a parede vascular durante processo de migração leucocitária na inflamação 21
- Figura 3** – Goiabeira (*Psidium guajava* L.) (A) e a goiaba (B) 29
- Figura 4** – Isômeros *cis* e *trans* do licopeno 31

CAPÍTULO II

- Figura 1** - Efeito do extrato de licopeno de goiaba (ELG 25; 50 ou 100 mg/kg) administrado por via intraperitoneal (A) ou oral (B) na formação de edema de pata induzido por carragenina com 1, 2, 3 e 4 horas após estímulo com o agente flogístico. Indometacina (10 mg/kg) foi usada como droga de referência 52
- Figura 2** - Efeito licopeno purificado de goiaba (LPG 12,5; 25 ou 50 mg/kg) administrado por via intraperitoneal (A) ou oral (B) na formação de edema de pata induzido por carragenina com 1, 2, 3 e 4 horas após estímulo com o agente flogístico. Indometacina (10 mg/kg) foi usada como droga de referência 53
- Figura 3** – Fotomicrografias de pele obtida do coxim plantar de camundongos Swiss, representativas dos grupos Cg + DMSO 10% (A), DMSO (B), Cg + Indo (C), Cg + LPG 12,5 mg/Kg v.o. (D), Cg + LPG 25 mg/Kg v.o. (E) e Cg + ELG 50 mg/kg i.p. (F) 54

- Figura 4** – Efeito licopeno purificado de goiaba (LPG 12.5 mg/kg) administrado por via oral na formação de edema de pata induzido por Dextrana (A), C48/80 (B), Histamina (C) e Prostaglandina E2 (D). Indometacina (10 mg/kg) foi usada como droga de referência **55**
- Figura 5** - Efeito do licopeno purificado de goiaba (LPG 12,5 mg/kg, v.o.) na migração de células inflamatórias em peritonite induzida por carragenina. (A) contagem total de leucócitos; (B) contagem diferencial **57**
- Figura 6** - Efeito do licopeno purificado de goiaba (LPG 12,5 mg/kg, v.o.) na atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) em modelo de peritonite **58**
- Figura 7** - Efeito do licopeno purificado de goiaba (LPG 12,5 mg/kg, vo) na concentração de GSH em modelo de peritonite **59**

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela 1 – Alguns alimentos e produtos naturais com propriedades funcionais	26
--	-----------

LISTA DE SIGLAS

µg	Micrograma
µm	Micrometro
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C48/80	Composto 48/80
CAM	<i>Cell Adhesion Molecule</i> (Molécula de Adesão Molecular)
CD	Células Dendríticas
Cg	Carragenina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTNB	Ácido 2,2'-dinitro-5,5'-ditiodibenzoico
ELG	Extrato de Licopeno de Goiaba
FEC-GM	Fator estimulante de colônia monocítica-granulocítica
GSH	Glutathiona Reduzida
i.p.	Via intraperitoneal
i.pl.	Via intraplantar
IFN	Interferon
IL	Interleucina
INDO	Indometacina
LPG	Licopeno Purificado de Goiaba
M	Molar
MA	Molécula de adesão
MB	Membrana basal
MDSC	<i>Myeloid-Derived Supressor Cell</i>

mL	Mililitro
MPO	Mieloperoxidase
NFκB	Fator Nuclear <i>kappa</i> B
NK	<i>Natural Killer</i>
nm	Nanometro
NO	<i>Nitric Oxide</i> (Óxido Nítrico)
NOS	Óxido Nítrico Sintetase
PGE2	Prostaglandina E 2
RNA	Ácido Ribonucleico
rpm	Rotações por minuto
TNF	Fator de Necrose Tumoral
v.o.	Via oral

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1.	INTRODUÇÃO.....	18
2.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1.	A resposta inflamatória e patologias relacionadas	19
2.1.1.	Inflamação e estresse oxidativo	23
2.2.	Produtos naturais e alimentos funcionais com atividade anti-inflamatória.....	25
2.3.	Considerações gerais sobre a <i>Psidium guajava</i> L.	28
2.4.	O licopeno e seu papel na saúde.....	30
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
3.	OBJETIVOS	42
3.1.	Geral.....	42
3.2.	Específicos	42

CAPÍTULO II

1.	INTRODUÇÃO.....	46
2.	MATERIAL E MÉTODOS.....	47
2.1.	Reagentes	47
2.2.	Animais.....	47
2.3.	Obtenção do licopeno de goiaba.....	47
2.4.	Avaliação da atividade anti-inflamatória	48
2.4.1.	Modelo edema de pata induzido por carragenina	48
2.4.2.	Edema de pata induzido por diferentes agentes inflamatórios	48

2.4.3. Análise Histopatológica.....	
2.4.4. Avaliação da migração neutrofílica	49
2.4.5. Atividade de mieloperoxidase	49
2.4.6. Determinação dos níveis de Glutathiona Reduzida	50
2.5. Análises estatísticas	50
3. RESULTADOS	50
3.1. Efeito anti-inflamatório de frações de licopeno de goiaba em edema de pata induzido por carragenina.....	50
3.2. Efeito anti-inflamatório do LPG em edema de pata induzido por diferentes agentes..	55
3.3. LPG inibiu a migração neutrofílica em modelo de peritonite induzida por carragenina.....	56
3.4. LPG reduziu a atividade de MPO	58
3.5. O LPG induziu aumento nos níveis de GSH	58
4. DISCUSSÃO.....	59
5. CONCLUSÃO.....	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

A goiaba é o fruto da goiabeira (*Psidium guajava* L.), uma planta típica de regiões tropicais e subtropicais, que possui alto valor nutritivo, elevado potencial antioxidante e apresenta importantes propriedades medicinais relatadas na literatura, tais como anti-hipertensiva, antimicrobiana, anti-diarreica, analgésica e anti-inflamatória (DE ARAÚJO et al., 2014; FLORES et al., 2015; GUTIERREZ; MITCHELL; SOLIS, 2008; MCCOOK-RUSSEL et al., 2012). Seus efeitos benéficos para a saúde humana devem-se em parte à presença de compostos antioxidantes, como compostos fenólicos, antocianinas, flavonoides, triterpenos, ácido ascórbico e carotenoides, dentre estes o licopeno (FLORES et al., 2015; NWAICHI; CHUKU; OYIBO, 2015; RENJU; MURALEEDHARA; SARITHA, 2013).

O licopeno é um carotenoide reconhecido como o mais eficaz quelante do oxigênio singlete (DI MASCIO; KAISER; SIES, 1989; NWAICHI; CHUKU; OYIBO, 2015; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2015). Ele tem sido associado à proteção contra uma variedade de doenças que tem o estresse oxidativo na etiopatogênese, tais como câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e doenças inflamatórias (BRAMLEY, 2000; FIEDOR; BURDA, 2014; HAWORTH; BUCKLEY, 2015; KIM et al., 2014; ZU et al., 2013). Estudos demonstram que o licopeno, ou frações ricas em licopeno, de diferentes fontes naturais desempenha um papel anti-inflamatório importante (KIM et al., 2014; LI et al., 2014; RENJU; MURALEEDHARA, 2013).

A inflamação é uma resposta protetora do organismo induzida por diferentes agentes nocivos, mas seu processo pode ser potencialmente prejudicial, sobretudo em resposta exacerbada, pois pode resultar em dano e necrose tecidual e interferir em funções do organismo. Há uma grande variedade de doenças crônicas em cuja etiopatologia constam mecanismos inflamatórios, dentre elas diabetes, câncer, artrite, doenças neurológicas e psoríase (GRINE et al., 2015; HAWORTH; BUCKLEY, 2015; KIM et al., 2015; LEE et al., 2013; PAWELEC; GOLDECK; DERHOVANESSIAN, 2014).

Várias pesquisas têm focado em novas moléculas bioativas, produtos naturais e alimentos funcionais como alternativas para o desenvolvimento de novos agentes anti-

inflamatórios (MORO et al., 2012; PEREIRA et al., 2012; PÉREZ et al., 2014). Este trabalho relata a atividade anti-inflamatória de frações de licopeno oriundo da goiaba vermelha.

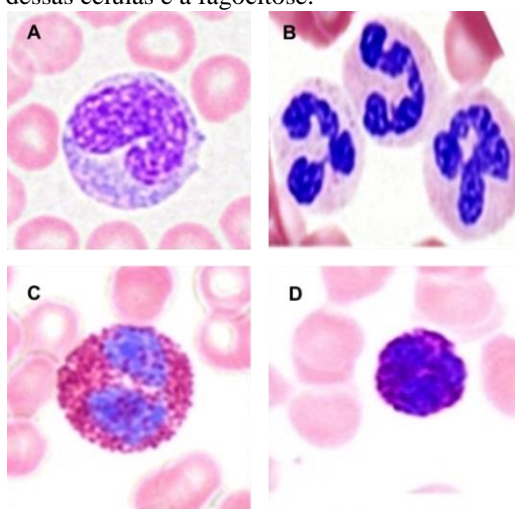
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. A resposta inflamatória e patologias relacionadas

Nosso organismo está continuamente sujeito a danos causados por microrganismos, parasitas, agentes físicos ou químicos, mas um metucioso conjunto de eventos desempenhado pelos componentes do sistema imunológico, a inflamação, age no combate desses agentes. A inflamação consiste em uma resposta natural do organismo a diferentes tipos de lesão tecidual ou agentes infecciosos, que envolve uma grande variedade de células e moléculas, tais como aminas vasoativas, proteínas do complemento, citocinas e quimiocinas (MEDZHITOV, 2008).

Os leucócitos são as células de defesa envolvidas na resposta inflamatória. São formados a partir de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea ou, em parte, nos tecidos linfoides e inclui linfócitos, monócitos (**FIGURA 1A**), macrófagos, células dendríticas, *natural killer* (NK), neutrófilos (**FIGURA 1B**), eosinófilos (**FIGURA 1C**), basófilos (**FIGURA 1D**) e mastócitos. De maneira geral, essas células são responsáveis pelo reconhecimento de patógenos; liberação de mediadores inflamatórios, citocinas e quimiocinas; e realização de fagocitose.

Figura 1 – Alguns leucócitos envolvidos em resposta inflamatória: monócito (A), neutrófilo (B), eosinófilo (C) e basófilo (D). A função primária dessas células é a fagocitose.



Os neutrófilos são os mais importantes leucócitos que atuam na patogênese da inflamação, principalmente por serem as primeiras células a migrarem para o local da lesão, sendo responsáveis pela fagocitose e destruição de agentes invasores (FRANCISCHETTI et al., 2010). São caracterizados pela presença de grânulos citoplasmáticos que formam uma população heterogênea durante a maturação, dentre os quais há os grânulos azurófilos ou primários produzidos na fase promielócito, grânulos gelatinase ou terciários produzidos na fase metamielócito e grânulos específicos (GALLI; BORREGAARD; WYNN, 2011). Em suma, estes grânulos contêm uma grande variedade de proteínas, como a enzima mieloperoxidase, defensinas, lisozimas, serino-proteases, lactoferrina, gelatinase, etc., que funcionam primariamente como compostos antimicrobianos (AMULIC et al., 2012).

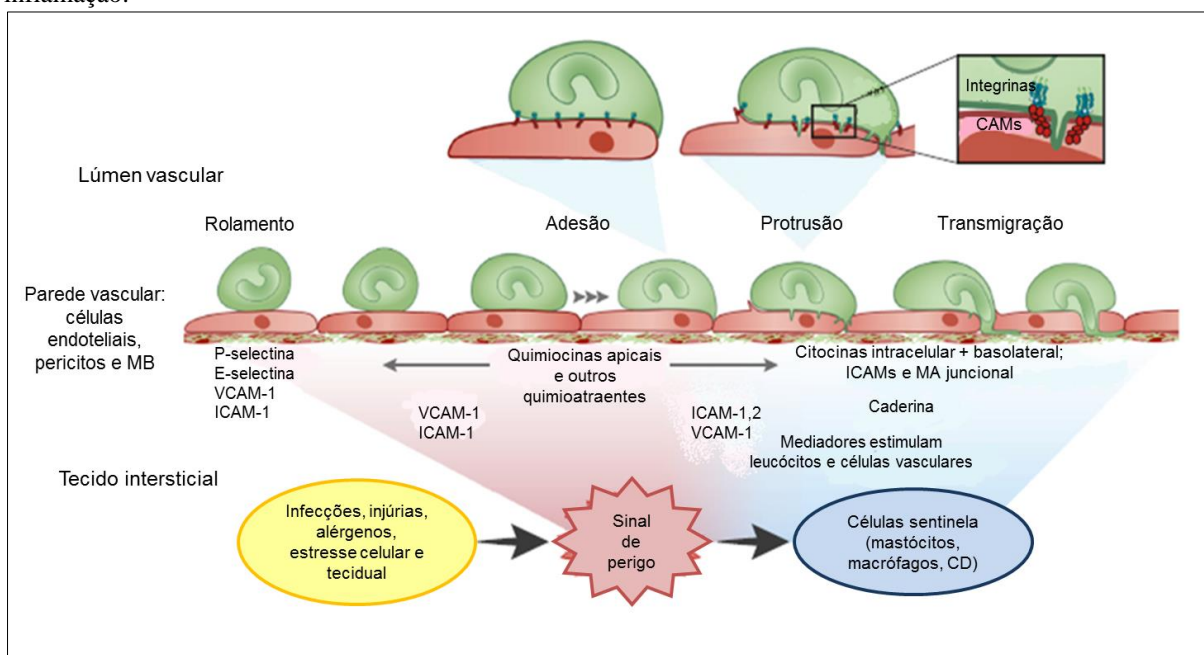
Os mastócitos são células granulocíticas presente no tecido conjuntivo de vários órgãos, distribuídos especialmente perto das superfícies expostas ao ambiente (por exemplo, da pele, das vias aéreas e do trato gastrointestinal e genito-urinário), onde agentes patogênicos, alérgenos ambientais e outros agentes são frequentemente encontrados (GALLI; BORREGAARD; WYNN, 2011). São capazes de secretar uma grande variedade de produtos bioativos pré-formados ou sintetizados recentemente, tais como aminas vasoativas, eicosanoides, fator de crescimento de fibroblastos, fator de angiogênese, citocinas e proteases, muitos dos quais medeiam as funções pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e/ou imunossupressores (GALLI; BORREGAARD; WYNN, 2011). Comumente relacionados à reação de hipersensibilidade tardia que caracteriza a alergia, os mastócitos também tem sido associados à patogênese de doenças inflamatórias como a artrite, podendo ser ativados por moléculas não diretamente relacionadas às reações alérgicas como neuropeptídeos e citocinas, além de serem capazes de liberar mediadores pró-inflamatórios seletivamente sem degranulação (LEE et al., 2002; THEOHARIDES et al., 2012).

De maneira geral, o processo inflamatório é caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular, migração leucocitária e liberação de citocinas e de radicais livres. Em primeiro momento, células sentinelas do tecido (mastócitos, macrófagos e células dendríticas) detectam o sinal de perigo e liberam mediadores inflamatórios que promovem alterações vasculares e o recrutamento de leucócitos para o local (**FIGURA 2**) (MEDZHITOV, 2008; NOURSHAGH; ALON, 2014).

Mediadores bioquímicos da inflamação são substâncias que sinalizam para o desencadeamento, manutenção, ampliação e, mais recentemente segundo Buckley, Gilroy e Serhan (2014) para finalização de uma resposta inflamatória. Podem ser exógenos (como os

de origem microbiana) ou endógenos — biossintetizados pelo hospedeiro em resposta a uma lesão tecidual ou invasão (BUCKLEY; GILROY; SERHAN, 2014). Dentre os principais mediadores há as aminas vasoativas, peptídeos vasoativos, proteínas do sistema complemento, mediadores derivados de lipídios e fator ativador de plaquetas.

Figura 2 – Interação entre os leucócitos e a parede vascular durante processo de migração leucocitária na inflamação.



Fonte: Adaptado de Nourshagh e Alon (2014). Células sentinelas do tecido detectam o sinal de perigo e liberam mediadores inflamatórios. A expressão de selectinas, integrinas e moléculas de adesão celular permite a adesão de leucócitos ao endotélio vascular e migrem para o tecido. CAM - moléculas de adesão celular. CD – Células Dendríticas. MB – Membrana Basal. MA – Moléculas de adesão.

As aminas vasoativas (histamina e serotonina) produzidas por mastócitos tem efeito vasodilatador, e no geral causam aumento da permeabilidade vascular favorecendo a migração leucocitária (MEDZHITOV, 2008; NOURSHAGH; ALON, 2014). Esse mesmo efeito pode ser alcançado ainda através das proteínas do sistema complemento ou através de peptídeos vasoativos, tais como substância P, cininas, produtos de degradação da fibrina, quer diretamente ou por estímulo da produção de histamina (MEDZHITOV, 2008).

Mediadores lipídicos derivados do metabolismo do ácido araquidônico, tais como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos também participam do mecanismo inflamatório, de modo que estão mais comumente relacionados aos efeitos de hiperalgesia, edema e febre (WILLIAMS; HIGGS, 1988). Esses sinais e sintomas – calor, rubor, edema e dor – são considerados os quatro sinais cardinais da inflamação. O edema é formado em função do

extravasamento de líquidos, proteínas e leucócitos devido a alterações da microcirculação local (POBER; SESSA, 2015).

As células endoteliais contribuem para as mudanças vasculares através da produção do mediador óxido nítrico (NO), que também age alterando tônus e permeabilidade vascular, além de ser agente quimiotático, sendo sintetizado pela enzima Óxido Nítrico Sintetase (NOS), ativada pelo aumento do cálcio intracelular ou por macrófagos mediante indução por citocinas (FRANCISCHETTI et al., 2010).

Como consequência dessas mudanças vasculares, os leucócitos circulam mais próximo da superfície endotelial, em um evento chamado de marginalização; rolam lentamente ao longo da parede vascular, o que desacelera as células; aderem ao endotélio através de selectinas, integrinas, moléculas de adesão celular (CAM) e transmigram do lúmen do vaso sanguíneo para o tecido (**FIGURA 2**) (NOURSHAGH; ALON, 2014; POBER; SESSA, 2015).

Os leucócitos transmigrados são orientados para o local da lesão através de citocinas, quimiocinas das células endoteliais, pericitos, fragmentos de membrana basal vascular, macrófagos perivasculares, sinais antigênicos e leucócitos extravasados recentemente (NOURSHAGH; ALON, 2014). Algumas das citocinas importantes no processo inflamatório liberadas são as Interleucinas (IL-1, IL-6, IL-12 e IL-18), o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ) e fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF) (JUNGBAUER; MEDJAKOVIC, 2012). TNF- α e IL-1 agem no endotélio vascular estimulando as células endoteliais a expressarem moléculas de adesão como as E-selectinas e P-selectinas, além de ligantes para integrinas (FRANCISCHETTI et al., 2010).

Uma vez nos tecidos, os macrófagos e os polimorfonucleares, principalmente neutrófilos, desempenham suas funções de limpeza que consistem na fagocitose dos agentes infecciosos e material estranho, bem como dos tecidos necróticos, o que, algumas vezes lesam também células sobreviventes do tecido, aumentando a extensão do dano tecidual.

Apesar de ser categoricamente reconhecida como um evento local agudo, a inflamação pode progredir para um estado de cronicidade e, embora seja uma resposta de defesa, a persistência do processo inflamatório pode ser prejudicial ao organismo (LEME, 1981; TABAS; GLASS, 2013). Heppner, Ransohoff e Becher (2015) relatam que ações do sistema imune, sobretudo da imunidade inata, podem contribuir e conduzir a patogênese do Alzheimer. Mecanismos inflamatórios mediados pelas células T *helper* 2 (Th2) secretoras de IL-4, IL-5 e IL-13, e caracterizada por eosinofilia e elevados títulos de anticorpos, estão

relacionados à asma (FAHY, 2015). Acredita-se que a aterosclerose seja uma inflamação crônica da parede arterial, que envolve várias células da imunidade inata e adaptativa em sua patogênese e, por conseguinte, de doenças cardiovasculares (YAMASHIRA et al., 2015). Adicionalmente, existem evidências de interação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares, desempenhada por ações de bactéria oral e resposta inflamatória resultante (EL KHOLY; GENCO; VAN DYKE, 2015).

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperplasia sinovial, infiltração de células inflamatórias, destruição irreversível da cartilagem e do osso, sendo demonstrado ainda que a transglutaminase de coagulação, o fator XIII, impulsiona sua patogênese, promovendo a degradação e remodelação do tecido local (RAGHU et al., 2015).

O papel da inflamação na carcinogênese é bem aceito na comunidade científica. Inflamação não resolvida e regulação interrompida de autofagia são características comuns de pancreatite e câncer pancreático e tem a obesidade como fator de risco associado (GUKOVSKY et al., 2013). A família dos fatores de transcrição NF- κ B tem um papel essencial na inflamação e imunidade inata, bem como em muitas etapas de iniciação e progressão do câncer, agindo em cooperação com várias outras moléculas, dentre espécies reativas de oxigênio e microRNAs (HOESEL; SCHMID, 2013).

Embora os mecanismos pelos quais as células inflamatórias promovem a transformação neoplásica não sejam totalmente compreendidos, os principais princípios mecanicistas de câncer induzido pela inflamação são: promoção da sinalização de sobrevivência e proliferação celular pelas citocinas via NF- κ B e Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3 (STAT3); desestabilização genômica pela geração de radicais livres pelos macrófagos e neutrófilos; e indução de invasão e metástase (ELINAV et al., 2013).

2.1.1. Inflamação e estresse oxidativo

É sabido que radicais livres participam de processos inflamatórios. Radicais livres são átomos, moléculas ou íons com elétrons não pareados derivados basicamente de oxigênio, nitrogênio e enxofre, altamente instáveis, ativos e hábeis para reagir com outras moléculas, como lipídios de membrana, ácidos nucleicos (ADN e ARN), proteínas e carboidratos. (CAROCHO; FERREIRA, 2013). Suas ações são moduladas pelos antioxidantes, que protegem um alvo biológico contra danos oxidativos. Assim, ocorre estresse oxidativo quando

há um grave desequilíbrio entre a geração de radicais livres e a proteção antioxidante, causando danos oxidativos excessivos (HALLIWELL, 2011).

Os radicais livres são produzidos continuamente durante as reações bioquímicas nas células e organelas de nosso organismo, sendo, portanto, evento normal de processos essenciais como a respiração celular nas mitocôndrias ou a inflamação (CAROCHO; FERREIRA, 2013; HALLIWELL, 2011).

Os leucócitos produzem radicais livres como parte dos mecanismos de destruição do agente lesivo e da quimiotaxia de outros leucócitos (FRANCISCHETTI et al., 2010). Os principais radicais livres produzidos pelos leucócitos são: ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH^\bullet). Esses radicais livres, liberados principalmente de neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos, podem prejudicar células e tecidos diretamente por degradação oxidativa de componentes celulares essenciais, como lipídios de membrana ou ADN, ou modular a expressão gênica através da ativação de determinados fatores de transcrição, tais como o fator de transcrição nuclear κB (NF- κB), o que pode iniciar e/ou amplificar um processo de inflamação (CONNER; MATTHEW; GRISHAM, 1996).

A atividade do complexo enzimático NADPH oxidase dos fagócitos que se acumulam nos tecidos inflamados produz o radical superóxido reativo por transferência de elétrons para o oxigênio molecular. Este radical, por sua vez, pode formar espontaneamente peróxido de hidrogênio, que é submetido a reações adicionais para gerar outras espécies reativas de oxigênio. Um subtipo de células mieloides neutrofílicas, denominadas MDSC (*Myeloid-Derived Suppressor Cell*), possui alta atividade desse complexo, o que resulta em grande geração de peróxido de hidrogênio (GALLI; BORREGAARD; WYNN, 2011). Neutrófilos secretam essa classe de compostos reativos como um mecanismo de defesa contra patógenos pelo processo chamado “explosão oxidativa” (HOESEL; SCHMID, 2013).

A manutenção de um estado redox adequado pode atenuar a lesão celular e a disfunção observada em algumas doenças inflamatórias, afinal, mecanismos pro-inflamatórios podem contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes, câncer, artrite, doenças neurológicas, psoríase e por isso seu controle desejável (GRINE et al., 2015; HAWORTH; BUCKLEY, 2015; KIM et al., 2015; LEE et al., 2013; PAWELEC; GOLDECK; DERHOVANESSIAN, 2014).

Tabas e Glass (2013) expõe que embora tenha havido um sucesso com a terapia anti-inflamatória em doenças crônicas desencadeadas por desregulação primária da

inflamação ou auto-imunidade, existem ainda consideráveis limitações, havendo a necessidade de limitar o risco:benefício dos medicamentos anti-inflamatórios. No entanto, vale ressaltar que as pesquisas têm avançado e têm mostrado que compostos antioxidantes apresentam importante papel na modulação da inflamação e na proteção contra o desenvolvimento de doenças crônicas (LU; YEN, 2015; STONER; WANG, 2013).

2.2. Produtos naturais e alimentos funcionais com atividade anti-inflamatória

O aproveitamento de recursos naturais para diversos fins, inclusive medicinais, sempre fez parte da história da civilização humana, e continua desempenhando um papel muito importante, principalmente pela utilidade no desenvolvimento de fitoterápicos a baixo custo e no processo de descoberta e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (AWOGBINDIN et al., 2014).

De fato, como mostra Newman e Cragg (2012), é gerado um grande número de biomoléculas, produtos naturais (incluindo produtos naturais botânicos) e drogas semissintéticas derivadas de produtos naturais, com alguma aplicação farmacológica. As principais áreas de doenças que têm sido investigadas (em termos de número de medicamentos aprovados) são as doenças infecciosas (microbiana, parasitárias e virais), câncer, hipertensão e inflamação, todas com mais de 50 entidades terapêuticas aprovadas no período de 1981 a 2010 (NEWMAN; CRAGG, 2012).

Nessa perspectiva outro conceito se inseriu: o de alimentos funcionais. Alimento funcional se refere aos alimentos que aliam nutrição, satisfação sensorial, fortificação e capacidade de modulação de sistemas fisiológicos, melhorando condições gerais do corpo, diminuindo risco de desenvolvimento de doenças ou atuando em processo de cura (BIGLIARDI; GALATI, 2013; VIDAL et al., 2012).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999, estabelece que a alegação de propriedades funcionais de alimentos se refere ao “papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano” e que a alegação de propriedade de saúde se refere àquela que “afirma, sugere ou implica a existência da relação entre o alimento ou ingrediente com doença ou condição relacionada à saúde”.

Corroborando esse conceito, o consumo de determinados alimentos tem sido relacionado à menor incidência de câncer, diabetes, Alzheimer, osteopatias, doenças cardiovasculares, intestinais e inflamatórias (VIDAL et al., 2012).

Apesar de ainda não estar claramente definidos pelos pesquisadores e pela indústria de alimentos, são considerados alimentos funcionais as frutas, verduras, cereais integrais, carne e alimentos ricos em ômega-3, bem como alguns alimentos industrializados enriquecidos ou não com vitaminas, minerais, ômega-3, etc. (BIGLIARDI; GALATI, 2013; VIDAL et al., 2012). A tabela 1 apresenta alguns alimentos e produtos naturais relatados na literatura como detentores de propriedades funcionais benéficas para a saúde.

Tabela 1 – Alguns alimentos e produtos naturais com propriedades funcionais.

Alimento funcional/Produto natural		Propriedade	Referência
Nome científico	Nome popular		
<i>Ananas comosus</i> L.	Abacaxi	Anti-microbiana; antimicrobiana; antidiabético; anti-dislipidêmico	PAZ et al., 2015; BASAVEGOWDA et al., 2013; XIE et al., 2005
<i>Annona muricata</i> L.	Graviola	Anti-microbiana; anti-malária; anti-parasitária; anticâncer; anticonvulsivante; anti-artrite; hepatoprotetora; antidiabética	PAZ et al., 2015; YAMTH et al., 2015; MOGHADAMTOUSI et al., 2015
<i>Caesalpinia ferrea</i>	Jucá	Anti-inflamatória; hipoglicemiante; Antiviral	PEREIRA et al., 2012; HASSAN et al., 2015; LOPES et al., 2013
<i>Capsicum</i> spp.	Pimenta	Anti-inflamatória; neuroprotetor	LÓPEZ et al., 2012; OGUNRUKU; OBOH; ADEMOSUN, 2014
<i>Citrullus vulgaris</i> Schrad.	Melancia	Anti-inflamatória; anti-depressiva; anti-diabética; bioinseticida	KIM et al., 2014; ADNIAIK et al., 2014; AHN et al., 2011; EDELDUOK et al., 2012
Cogumelos comestíveis		Anti-inflamatória; hipoglicemiante; antibacteriana	MORO et al., 2012; LIU et al., 2012; REN et al., 2014
<i>Euterpe</i> spp.	Açaí	Anti-inflamatória; neuroprotetor; antineoplásica	KANG et al., 2012; DA SILVA, et al., 2014; BARROS et al., 2015
<i>Fragaria</i> spp.	Morango	Anti-inflamatória; anti-trombótica; anti-neoplásica	HEIM et al., 2012; LIU; LIN, 2012; FORNI et al., 2014
<i>Malpighia emarginata</i> D.C.	Acerola	Anti-microbiana	PAZ et al., 2015; DELVA; GOODRICH-SCHNEIDER, 2013
<i>Mangifera indica</i> L.	Manga	Anti-microbiana; anti-neoplásica	PAZ et al., 2015; ABDULLAH et al., 2014

Mel		Anti-inflamatória; anti-microbiana	TONKS et al., 2003; KUÇUK et al., 2007
<i>Pilocarpus microphyllus</i>	Jaborandi	Anti-inflamatória; anti-parasitária	SILVA et al., 2013; VERAS et al., 2012
<i>Propolis</i> spp.	Algaroba	Anti-inflamatória	PEREZ et al., 2014
<i>Psidium guajava</i> L.	Goiaba	Anti-inflamatória, anti-hipertensiva, anti-diarréica, anti-microbiana, anti-diabética, analgésica	FLORES et al., 2013; DE ARAÚJO et al., 2014; GUTIERREZ; MITCHELL; SOLIS, 2008; OJEWOLE; AWE; CHIWORORO, 2008; MUKHTAR et al., 2006; MCCOOK-RUSSEL et al., 2012
<i>Rubus eubatus</i>	Amora	Antiviral; antibacteriana	DANAHER et al., 2011; GONSÁLEZ et al., 2013
<i>Salvia officinalis</i> L.	Sálvia	Anti-inflamatória; antifúngica; antiulcerogênica; anti-proliferativa	RODRIGUES et al., 2012; MARTINS et al., 2014; FIORENTIN et al., 2013; KONTOGIANNI et al., 2013
<i>Solanum lycopersicum</i> L.	Tomate	Anti-inflamatória; anti-agregante plaquetária	LI et al., 2014; FUENTES et al., 2013
<i>Spinacia oleracea</i>	Espinafre	Anti-inflamatória; anti-viral; neuroprotetor	HEIM et al., 2012; YANG et al., 2012; SHARMA; KAPOOR; NEHRU, 2014
<i>Spondias mombin</i> L.	Cajá	Anti-microbiana; leishmanicida; hepatoprotetora	PAZ et al., 2015; ACCIOLY et al., 2012; AWOGBIDIN et al., 2014
<i>Tamarindus indica</i> L.	Tamarino	Anti-microbiana; híglicemiante; hipolipidêmica	PAZ et al., 2015; MAITI; MISRA; GHOSH, 2014
<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Cranberry	Anti-inflamatória; anti-neoplásica; anti-fúngica;	HEIM et al., 2012; DEZIEL et al., 2012; ERMIS et al., 2015

Fonte: autoria própria (2015).

A atividade anti-inflamatória de alimentos ou de compostos específicos presentes em alimentos é cada vez mais relatada na literatura científica. Certos temperos e ervas aromáticas, tais como a pimenta vermelha (*Capsicum* sp.) e a sálvia (*Salvia officinalis* L.), possuem atividade anti-inflamatória comprovada em modelos animais (LÓPEZ et al., 2012; RODRIGUES et al., 2012). Extrato de morango e amora apresenta atividade anti-inflamatória por inibição de NF- κ B, um fator de transcrição com ação central na expressão de genes pró-inflamatórios (HEIM et al., 2012). Adicionalmente, polissacarídeos dessas frutas apresentam capacidade de modular secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias (LIU; LIN, 2012).

Outras frutas como goiaba e açaí, frutas tropicais importantes na dieta de comunidades locais, de grande valor nutricional, agrônômico, biotecnológico e econômico, também possuem efeito anti-inflamatório relatado na literatura (FLORES et al., 2013; KANG et al., 2012)

O consumo de frutas atualmente está aliado não só à satisfação sensorial e escolha pessoal, mas também aos benefícios à saúde conferidos pelos seus nutrientes e compostos bioativos. As frutas tropicais do Brasil por exemplo, possuem uma grande variedade de compostos bioativos. Da Silva et al. (2014) demonstra a presença de resveratrol, cumarina, compostos fenólicos, antocianinas, flavonoides, β -caroteno e licopeno em polpas e subprodutos (casca, sobras de polpa e sementes) de doze frutas tropicais do Brasil (abacaxi, acerola, cajá, caju, goiaba, graviola, mamão, manga, maracujá, pitanga, sapoti e tamarindo) e ressalta que em geral, os subprodutos apresentaram maior conteúdo bioativo de que a polpa, reforçando o potencial biotecnológico de aplicação, por exemplo, como nutracêuticos na indústria alimentar e de melhor aproveitamento ou reaproveitamento de subprodutos.

A produção de alimentos com caráter funcional tem se tornado um grande segmento da indústria de alimentos, principalmente devido à consciência dos consumidores da saúde pessoal e nesse sentido a indústria de alimentos tem inovado a fim de produzir alimentos que satisfaça as necessidades nutricionais, pessoais e sociais, seja pela inserção de novos ingredientes alimentares e materiais, inovações em alimentos frescos ou por novas técnicas de processamento de alimentos e novos métodos e materiais de embalagem (BIGLIARDI; GALATI, 2013).

Vale ressaltar que o consumo desses alimentos por si só não resulta em cura comprovada de enfermidades. Como coloca Peixoto et al. (2012), hábitos alimentares adequados aliados com a prática de exercícios, ausência de bebidas alcoólicas e drogas, promove a manutenção da saúde e da qualidade de vida.

2.3. Considerações gerais sobre a *Psidium guajava* L.

A *Psidium guajava* L. é uma das aproximadamente 3000 espécies pertencentes à família Myrtaceae e é popularmente conhecida como goiabeira (**FIGURA 3A**), uma árvore pequena, de casca lisa descamante, folhas aromáticas e flores brancas (KUMARI; GAUTAM; ASHUTOSH, 2013; WATSON; DALLWITZ, 2015). Trata-se de uma planta típica de regiões tropicais e subtropicais, encontrada em toda a América do Sul, Europa, Ásia e África (GUTIERREZ; MITCHELL; SOLIS, 2008).

Seu fruto, a goiaba (**FIGURA 3B**) apresenta tamanho, forma e coloração de polpa variável conforme a cultivar, e apresenta crescimento em diferentes estágios de acordo com as condições climáticas: inicialmente tem crescimento acelerado, principalmente em períodos quentes; depois esse crescimento é relativamente lento, onde ocorre o amadurecimento do fruto e endurecimento das sementes; e finalmente há um ganho rápido de tamanho, mudando a coloração externa do fruto, que passa de verde para amarelo (GONZAGA NETO, 2007). A goiaba é popularmente utilizada como alimento *in natura* ou processado na forma de doces e compotas, e apresenta alto valor nutritivo (MCCOOK-RUSSELL et al., 2012).

Figura 3 – Goiabeira (*Psidium guajava* L.) (A) e a goiaba (B).

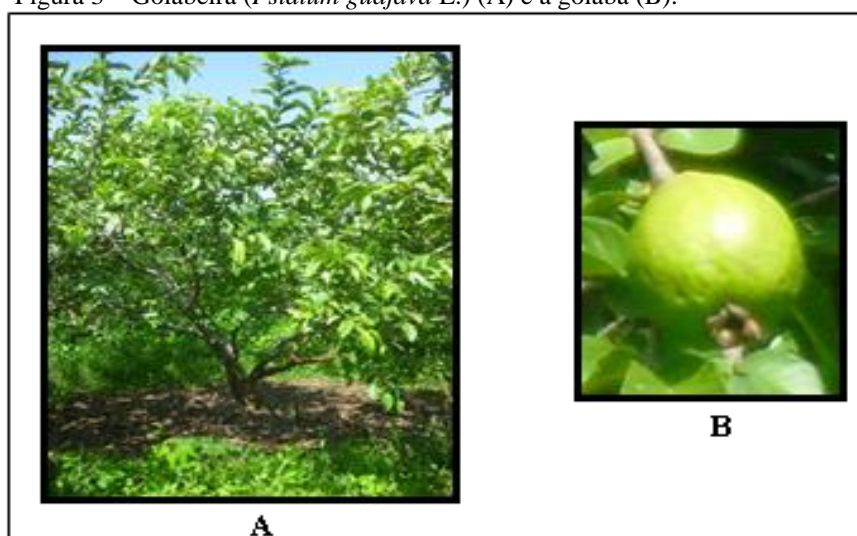


Foto: Adriany das G. N. Amorim (2014)

O uso da goiaba com fins medicinais também é comum e diversas pesquisas vêm explorando isso. A goiaba apresenta importantes propriedades anti-hipertensiva, anti-diarréica, anti-microbiana, anti-diabética, analgésica e também anti-inflamatória (DE ARAÚJO et al., 2014; GUTIERREZ; MITCHELL; SOLIS, 2008; MCCOOK-RUSSELL et al., 2012; MUKHTAR et al., 2006; OJEWOLE; AWE; CHIWORORO, 2008).

Jang et al. (2014), estudando a atividade anti-inflamatória de extrato etanólico da folha da *P. guajava* L., demonstram importante capacidade inibidora de mediadores pró-inflamatórios. Adicionalmente, De Araújo et al. (2014) avaliando a atividade anti-inflamatória de extrato aquoso e extrato acetônico-aquoso da folha da *P. guajava* L., demonstraram um efeito anti-inflamatório associado à redução da migração leucocitária, e apontam que tal efeito está relacionado ao alto teor de compostos fenólicos com atividade antioxidante. Atividade

anti-inflamatória de extrato obtido a partir da polpa da goiaba também é relatada (FLORES et al., 2013).

De fato, a goiaba apresenta notável potencial antioxidante, associado comumente ao alto teor de compostos fenólicos, podendo ser aproveitados casca e polpa na dieta para obter fibra e antioxidante (JIMENEZ-ESCRIG et al., 2001). Flores et al. (2015) mostraram que a atividade antioxidante e a composição fitoquímica de *P. guajava* L. variam significativamente de acordo com a cultivar e coloração da polpa, de modo que as cultivares da goiaba de polpa vermelha apresentaram maior atividade antioxidante, além de serem as únicas com conteúdo de antocianinas. Adicionalmente, a goiaba vermelha também apresenta grande conteúdo de carotenoides, dentre fitoflueno, β -caroteno, γ -caroteno, luteína e licopeno (MERCADANTE; STECK; PFANDER, 1999).

Existe uma grande variedade de cultivares de goiaba, perfazendo cerca de 400 em todo o mundo (POMMER; MURAKAMI; WATLINGTON, 2006). Entretanto, alguns poucos cultivares são produzidas em escala comercial, dentre as quais se encontra Lalit, Xa ly nghe, Ruot hong da lang, Xa ly don, Paluma, Rica, Pedro Sato, Kumagai, Sassaoka, Ogawa, Yamamoto, Século XXI, sendo essas oito últimas as mais cultivadas comercialmente no Brasil (POMMER; MURAKAMI; WATLINGTON, 2006).

A produção brasileira de goiaba vivenciou um aumento entre 2009 e 2011, perfazendo 342,5 mil toneladas no ano de 2011, com valor de produção equivalente a R\$ 276,3 milhões, sendo que a região Nordeste contemplou mais de 44% da produção do ano, ultrapassando a região Sul, principal produtora em 2010 (GOVERNO DE MINAS, 2013).

O Piauí tem importante participação com a produção orgânica da goiaba no perímetro irrigado Tabuleiros Litorâneos, com comercialização dos frutos no mercado interno e externo (MINISTÉRIO DA INTEGRAÇÃO NACIONAL). No contexto atual da agricultura, tem-se destacado e incentivado a produção orgânica certificada, principalmente por ser menos ofensiva ao meio ambiente e ao consumidor, gerando grande aceitabilidade por parte deste.

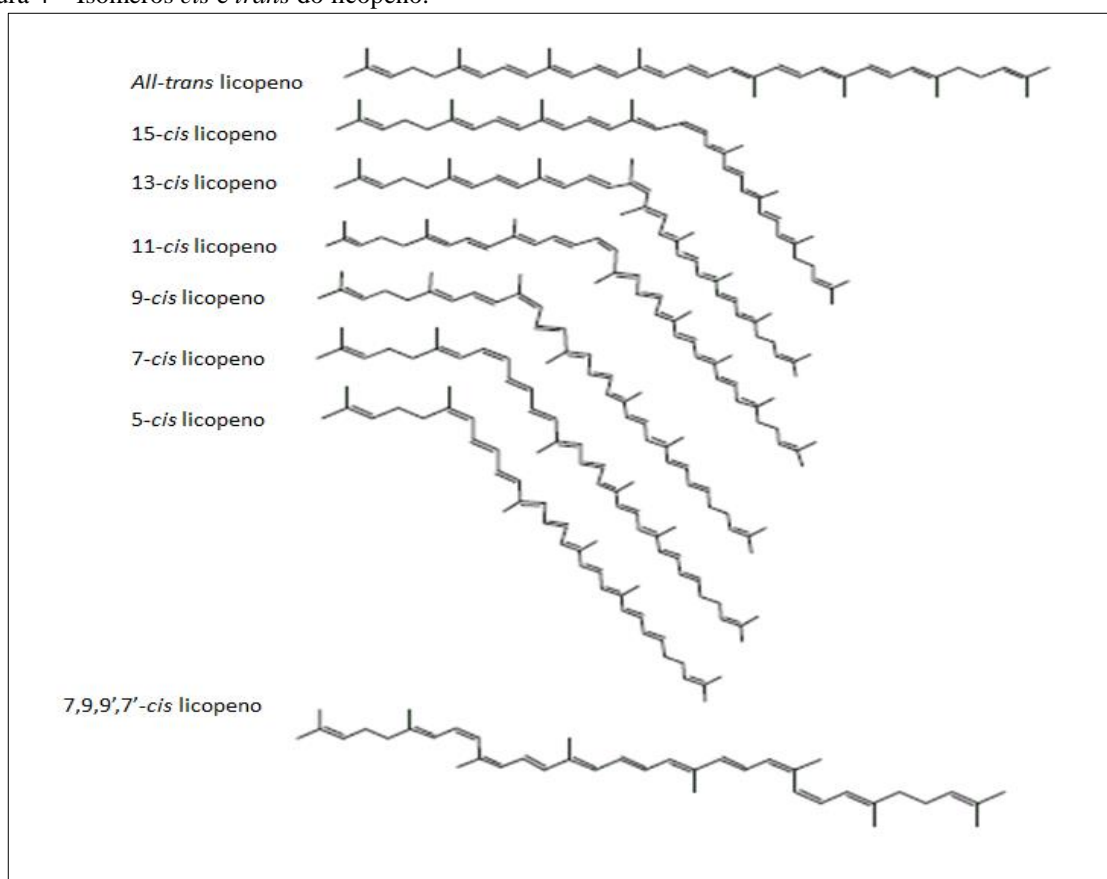
2.4. O licopeno e seu papel na saúde

O licopeno é um carotenoide pertencente a uma família de mais de 600 compostos. Possui cadeia acíclica com 11 ligações duplas conjugadas, encontrado principalmente na configuração *all-trans*, mas também está presente em uma grande variedade de isômeros *cis* (**FIGURA 4**) (BRAMLEY, 2000; SRIVASTAVA;

SRIVASTAVA, 2015). Os carotenoides são pigmentos naturais presentes em frutas e vegetais, cuja estrutura química é responsável por sua cor e por alguns de seus papéis biológicos (KHOO et al., 2011; SHAMI; MOREIRA, 2004). O licopeno é comumente encontrado em frutas e vegetais vermelhos ou alaranjados, tais como tomate, melancia, mamão, pitanga, goiaba, uva, e também no mel (ASCENSO et al., 2013; BAGETTI et al., 2011; KIM et al., 2014; NWAICHI; CHUKU; OYIBO, 2015).

O tomate (*Lycopersicon* sp.) é uma fonte reconhecida e extensamente estudada de licopeno, atualmente explorado pelas indústrias alimentícia, de cosméticos e farmacêutica. Entretanto, mais fontes vegetais de licopeno vêm sendo elucidadas, como a goiaba vermelha (*Psidium guajava* L.), que tem o licopeno em várias formas isoméricas (MERCADANTE, STECK & PFANDER, 1999).

Figura 4 – Isômeros *cis* e *trans* do licopeno.



Fonte: Srivastava e Srivastava (2015).

O licopeno está presente também no plasma e tecidos humanos, porém o organismo não é capaz de sintetizá-lo, devendo ser obtido exclusivamente através do consumo de alimentos (MORITZ; TRAMONTE, 2006). A biodisponibilidade deste carotenoide depende de alguns parâmetros. Estudos demonstram que alimentos processados, tais como o

extrato ou molho de tomate, tem maior biodisponibilidade de licopeno, isto é, é mais bem absorvido pelo organismo, provavelmente devido a uma dissociação ou enfraquecimento dos complexos proteína-carotenoides, ou à dissolução de carotenoides cristalinos com o aquecimento (SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2015; NWAICHI; CHUKU; OYIBO, 2015). Além disso, o isômero *cis* é mais biodisponível do que a forma *all-trans* e a sua absorção em células da mucosa intestinal é auxiliada pela formação de micelas de ácido biliar (BRAMLEY, 2000; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2015).

O licopeno é reconhecido como um potente antioxidante, sendo o mais eficaz quelante do oxigênio singlete dentre todos os carotenoides, devido à presença de duas ligações duplas não conjugadas que confere maior reatividade (DI MASCIO; KAISER; SIES, 1989; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2015). Em função dessa propriedade antioxidante, o licopeno tem sido associado a vários efeitos benéficos para a saúde humana, conferindo proteção contra uma variedade de doenças que tem o estresse oxidativo na etiopatogênese, tais como câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e doenças inflamatórias (BRAMLEY, 2000; KIM et al., 2014; FIEDOR; BURDA, 2014; ZU et al, 2013; HAWORTH; BUCKLEY, 2015).

Mariani et al. (2014) apontam que uma baixa concentração de licopeno pode estar relacionada ao desenvolvimento de câncer de próstata. Adicionalmente, vários estudos vêm demonstrando que o licopeno, ou frações ricas em licopeno, desempenha um papel anti-inflamatório importante (RENJU; MURALEEDHARA KURUP, 2013; KIM et al., 2014; LI et al., 2014). Assim, esse carotenoide pode influenciar o processo inflamatório reduzindo os seus efeitos nocivos e, por conseguinte, diminuindo o risco de desenvolvimento de doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDULLAH, Al-S. H. et al. Cytotoxic effects of *Mangifera indica* L. kernel extract on human breast cancer (MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines) and bioactive constituents in the crude extract. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 199, 2014.
- ACCIOLY, M. P. et al. Leishmanicidal activity in vitro of *Musa paradisiaca* L. and *Spondias mombin* L. fractions. **Veterinary parasitology**, v. 187, n. 1, p. 79-84, 2012.
- ADNAIK, R. S. et al. Anti-depressant activity of ethanolic extract of *Citrullus vulgaris* seeds in experimentally induced depressed mice. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 7, n. 6, p. 660-662, 2014.
- AHN, J. et al. Anti-diabetic effect of watermelon (*Citrullus vulgaris* Schrad) on Streptozotocin-induced diabetic mice. **Food science and biotechnology**, v. 20, n. 1, p. 251-254, 2011.
- AMULIC, B. et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. **Annual review of immunology**, v. 30, p. 459-489, 2012.
- DE ARAÚJO, A. A. et al. Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone–water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 156, p. 88–96, 2014.
- ASCENSO, A. et al. Lycopene from tomatoes: vesicular nanocarrier formulations for dermal delivery. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 61, n. 30, p. 7284-7293, 2013.
- AWOGBIDIN, I. O. et al. Assessment of flavonoid content, free radical scavenging and hepatoprotective activities of *Ocimum gratissimum*, *Spondias mombin* in rats treated with Dimethylnitrosamine. **Archives of Basic and Applied Medicine**, v. 2, n. 1, p. 45-54, 2014.
- BAGETTI, M. et al. Physicochemical characterization and antioxidant capacity of pitanga fruits (*Eugenia uniflora* L.). **Food Science and Technology** (Campinas), v. 31, n. 1, p. 147-154, 2011.
- BARROS, L. et al. The powerful in vitro bioactivity of *Euterpe oleracea* Mart. seeds and related phenolic compounds. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 318-322, 2015.
- BASAVEGOWDA, N. et al. Plant mediated synthesis of gold nanoparticles using fruit extracts of *Ananas comosus* (L.)(Pineapple) and evaluation of biological activities. **Advanced Materials Letters**, v. 4, n. 5, p. 332-337, 2013.
- BIGLIARDI, B.; GALATI, F. Innovation trends in the food industry: the case of functional foods. **Trends in Food Science & Technology**, v. 31, n. 2, p. 118-129, 2013.

BRAMLEY, P. M. Is lycopene beneficial to human health?. **Phytochemistry**, v. 54, p. 233-236, 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde em sua rotulagem. **Diário Oficial da União-D.O.U.** Brasília, 03 mai. 1999.

BRASIL. Ministério da Integração Nacional. Portal Brasil. Infraestrutura. Cultivo. No Piauí. 'Tabuleiros Litorâneos' se destaca na produção de orgânicos. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/infraestrutura/2014/01/2018tabuleiros-litoraneos2019-se-destaca-na-producao-de-organicos>>. Acesso em 29 jul. 2015.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I.C.F.R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food and Chemical Toxicology**, v. 51, p. 15-25, 2013.

CONNER, E. M.; GRISHAM, M. B. Inflammation, free radical, and antioxidants. **Nutrition**, v. 12, n. 4, p. 274-277, 1996.

DA SILVA, V. S. et al. Anthocyanin-rich Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) extract attenuates manganese-induced oxidative stress in rat primary astrocyte cultures. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 77, n. 7, p. 390-404, 2014.

DANAHER, R. J. et al. Antiviral effects of blackberry extract against herpes simplex virus type 1. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, v. 112, p. 31-35, 2011.

DELVA, L.; GOODRICH-SCHNEIDER, R.. Antioxidant activity and antimicrobial properties of phenolic extracts from acerola (*Malpighia emarginata* DC) fruit. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 48, n. 5, p. 1048-1056, 2013.

DEZIEL, B. et al. American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) extract affects human prostate cancer cell growth via cell cycle arrest by modulating expression of cell cycle regulators. **Food and Function**, v. 3, p. 556-564, 2012.

DI MASCIO, P.; KAISER, S.; SIES, H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 274, n. 2, p. 532-538, 1989.

EDELDUOK, E. et al. Bio-insecticidal potentials of testa powder of melon, *Citrullus vulgaris* Schrad for reducing infestation of maize grains by the maize weevil, *Sitophilus zeamais* Motsch. **Journal of Biology, Agriculture and Healthcare**, v. 2, n. 8, p. 13-17, 2012.

EL KHOLY, K.; GENCO, R. J.; VAN DYKE, T. E. Oral infections and cardiovascular disease. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 6, p. 315-321, 2015.

ELINAV, E. et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. **Nature Reviews Cancer**, v. 13, n. 11, p. 759-771, 2013.

- ERMIS, E. et al. Characterization of in vitro antifungal activities of small and American cranberry (*Vaccinium oxycoccos* L. and *V. macrocarpon* Aiton) and lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) concentrates in sugar reduced fruit spreads, **International Journal of Food Microbiology**, n. 204, p. 111–117, 2015.
- FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57-65, 2015.
- FIEDOR, J.; BURDA, K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. **Nutrients**, v. 6, n. 2, p. 466-488, 2014.
- FIORENTIN, T. R. et al. Antiulcerogenic potential of *Salvia officinalis* L. extract in rats. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 8, p. 32-35, 2013.
- FLORES, G. et al. Chemical composition and antioxidant activity of seven cultivars of guava (*Psidium guajava*) fruits. **Food Chemistry**, v. 170, p. 327–335, 2015.
- FLORES, G. et al. Phenolic-rich extract from the Costa Rican guava (*Psidium friedrichsthalianum*) pulp with antioxidant and anti-inflammatory activity. Potential for COPD therapy. **Food chemistry**, v. 141, n. 2, p. 889-895, 2013.
- FODINGER, M. et al. Origin of human mast cells: development from transplanted hematopoietic stem cells after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood**, v. 84, n. 9, p. 2954-2959, 1994.
- FORNI, C. et al. Antineoplastic activity of strawberry (*Fragaria x ananassa* Duch.) crude extracts on B16-F10 melanoma cells. **Molecular BioSystems**, v. 10, p. 1255-1263, 2014.
- FRANCISCHETTI, I. et al. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 25, n. 4, p. 575-84, 2010.
- FUENTES, E. et al. Antioxidant and antiplatelet activities in extracts from green and fully ripe tomato fruits (*Solanum lycopersicum*) and pomace from industrial tomato processing. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p.1-9, 2013.
- GALLI, S.J.; BORREGAARD, N.; WYNN, T. A. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. **Nature immunology**, v. 12, n. 11, p. 1035-1044, 2011.
- GONSÁLEZ, O. A. et al. Antibacterial effects of blackberry extract target periodontopathogens. **Journal of Periodontal Research**, v. 48, p. 80-86, 2013.
- GONZAGA NETO, L. Produção de goiaba. Fortaleza: Instituto Frutal, 64 p., 2007.
- GOVERNO DE MINAS. Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Perfil da fruticultura. 2013. Disponível em: http://www.agricultura.mg.gov.br/images/files/perfil/perfil_fruticultura_2013.pdf. Acesso em: 29 jul. 2015.

GRINE, L. et al. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 26, p. 25-33, 2015.

GUKOVSKY, I. et al. Inflammation, autophagy and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. **Gastroenterology**, v. 144, n. 6, p. 1199-1209, 2013.

GUTIERREZ, R. M.; MITCHELL, S.; SOLIS, R. V. Psidium guajava: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Journal of ethnopharmacology**, v. 117, n. 1, p. 1–27, 2008.

HASSAN, S. K. et al. Hypoglycemic and antioxidant activities of *Caesalpinia ferrea* Martius leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 5, n. 6, p. 462–471, 2015.

HAWORTH, O.; BUCKLEY, C. D. Pathways involved in the resolution of inflammatory joint disease. **Seminars in Immunology**. Academic Press, 2015.
[doi:10.1016/j.smim.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.04.002)

HEIM, K. C. et al. Anti-inflammatory and neuroactive properties of selected fruit extracts. **Journal of medicinal food**, v. 15, n. 9, p. 851-854, 2012.

HEPPNER, F. L.; RANSOHOFF, R. M.; BECHER, Burkhard. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 358-372, 2015.

HOESEL, B.; SCHMID, J. A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Molecular cancer*, v. 12, n. 1, p. 1, 2013.
International Journal of Food Microbiology, v. 204, p. 111–117, 2015.

JANG, M. et al. Anti-inflammatory effects of an ethanolic extract of guava (*Psidium guajava* L.) leaves in vitro and in vivo. **Journal of medicinal food**, v. 17, n. 6, p. 678-685, 2014.

JIMÉNEZ-ESCRIG, A. et al. Guava fruit (*Psidium guajava* L.) as a new source of antioxidant dietary fiber. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 5489-5493, 2001.

JUNGBAUER, A.; MEDJAKOVIC, S. Anti-inflammatory properties of culinary herbs and spices that ameliorate the effects of metabolic syndrome. **Maturitas**, v. 71, n. 3, p. 227-239, 2012.

KANG, J. et al. Bioactivities of açai (*Euterpe precatoria* Mart.) fruit pulp, superior antioxidant and anti-inflammatory properties to *Euterpe oleracea* Mart. **Food Chemistry**, v. 133, n. 3, p. 671-677, 2012.

KHOO, H.E. et al. Carotenoids and their isomers: color pigments in fruits and vegetables. **Molecules**, v. 16, n. 2, p. 1710-1738, 2011.

- KIM, C. H. et al. Antioxidant capacity and anti-inflammatory activity of lycopene in watermelon. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 49, p. 2083–2091, 2014.
- KIM, Y. K. E. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 2015. [doi:10.1016/j.pnpbp.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.008)
- KONTOGIANNI, V. G. et al. Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. **Food Chemistry**, v. 136, p. 120–129, 2013.
- KUÇUK, M. et al. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. **Food Chemistry**, v. 100, p. 526–534, 2007.
- KUMARI, N.; GAUTAM, S.; ASHUTOSH, C. *Psidium guajava*: A Fruit or Medicine-An Overview. **The Pharma Innovation**, v. 2, n. 8, 2013.
- LEE, D. M. et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. **Science**, v. 297, n. 5587, p. 1689-1692, 2002.
- LEE, H. M. et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 62, p. 194-204, 2013.
- LEME, J. G. Regulatory mechanisms in inflammation: new aspects of autopharmacology. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 12, n. 1, p. 15-24, 1981.
- LI, H. et al. Bioaccessibility, in vitro antioxidant activities and in vivo anti-inflammatory activities of a purple tomato (*Solanum lycopersicum* L.). **Food Chemistry**, v. 159, p. 353–360, 2014.
- LIU, C.J.; LIN, J.Y. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of strawberry and mulberry fruit polysaccharides on lipopolysaccharide-stimulated macrophages through modulating pro-/anti-inflammatory cytokines secretion and Bcl-2/Bak protein ratio. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, p. 3032–3039, 2012.
- LIU, Yun-Tao et al. Chemical composition of five wild edible mushrooms collected from Southwest China and their antihyperglycemic and antioxidant activity. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 5, p. 1238-1244, 2012.
- LOPES, N. et al. Sulfated polysaccharide of *Caesalpinia ferrea* inhibits herpes simplex virus and poliovirus. **International Journal Of Biological Macromolecules**, 2013. [doi:10.1016/j.ijbiomac.2013.05.015](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.05.015)
- LÓPEZ, P. et al. Chemical study and anti-inflammatory activity of *Capsicum chacoense* and *C. baccatum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n. 2, p. 455-458, 2012.
- LU, C. C.; YEN, G. C. Antioxidative and anti-inflammatory activity of functional foods. **Current Opinion in Food Science**, v. 2, p. 1–8, 2015.

MAITI, R.; MISRA, D. S.; GHOSH, D. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of seed hydromethanolic extract of *Tamarindus indica* L. on streptozotocin-induced diabetes mellitus in rat. **American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics**, v. 2, n. 12, p. 1416-1429, 2014.

MARIANI, S. et al. Low prostate concentration of lycopene is associated with development of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 1, p. 1433-1440, 2014.

MARTINS, N. et al. Antifungal activity against *Candida* species and phenolic characterization of decoction, infusion and hydroalcoholic extract of cultivated *Salvia officinalis* L. **Journal of Medicinal Plant and Natural Product Research**, v. 80, n. 16, p. 1448-1449, 2014.

MCCOOK-RUSSELL, K. P. et al. Nutritional and nutraceutical comparison of Jamaican *Psidium cattleianum* (strawberry guava) and *Psidium guajava* (common guava) fruits. **Food chemistry**, v. 134, n. 2, p. 1069-1073, 2012.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, p. 428-435, 2008.

MERCADANTE, A. Z.; STECK, A.; PFANDER, H.. Carotenoids from Guava (*Psidium guajava* L.): Isolation and Structure Elucidation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, n. 1, p. 145-151, 1999.

MOGHADAMTOUSI, S. Z. et al. *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 7, p. 15625-15658, 2015.

MORITZ, B.; TRAMONTE, V. L. C. Biodisponibilidade do licopeno. **Revista de nutrição**, v. 19, n. 2, p. 265-273, 2006.

MORO, C. et al. Anti-inflammatory activity of methanolic extracts from edible mushrooms in LPS activated RAW 264.7 macrophages. **Food Chemistry**, v. 130, p. 350-355, 2012.

MUKHTAR, H. M. et al. Antidiabetic activity of an ethanol extract obtained from the stem bark of *Psidium guajava* (Myrtaceae). **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 61, n. 8, p. 725-727, 2006.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **Journal of natural products**, v. 75, n. 3, p. 311-335, 2012.

NOURSHARGH, S.; ALON, R. Leukocyte migration in inflamed tissue. **Immunity**, v. 41, p. 694-707, 2014.

NWAICHI, E. O.; CHUKU, L. C.; OYIBO, N. J. Profile of Ascorbic Acid, Beta-Carotene and Lycopene in Guava, Tomatoes, Honey and Red Wine. **International Journal Current Microbiology Applied Science**, v. 4, n. 2, p. 39-43, 2015.

OGUNRUKU, O. O.; OBOH, G.; ADEMOSUN, A. O. Water extractable phytochemicals from peppers (*Capsicum* spp.) inhibit acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities and prooxidants induced lipid peroxidation in rat brain *in vitro*. **International Journal of Food Science**, v. 2014, p. 1-7, 2014.

OJEWOLE, J. A.O.; AWE, E. O.; CHIWORORO, W. D. H. Antidiarrhoeal activity of *Psidium guajava* Linn.(Myrtaceae) leaf aqueous extract in rodents. **Journal of Smooth Muscle Research**, v. 44, n. 6, p. 195-207, 2008.

PAWELEC, G.; GOLDECK, D.; DERHOVANESSIAN, E. Inflammation, ageing and chronic disease. **Current Opinion in Immunology**, v. 29, p. 23–28, 2014.

PAZ, M. et al. Brazilian fruit pulps as functional foods and additives: Evaluation of bioactive compounds. **Food Chemistry**, v. 172, p. 462–468, 2015.

PEIXOTO, F. S. et al. O consumidor consciente e os produtos naturais ecologicamente corretos no mercado consumidor de alimentos da cidade de franca. Um simples fato ou uma tendencia?. **Fórum de Administração**, v. 4, n. 2, 2012.

PEREIRA, L. P. et al. Polysaccharide fractions of *Caesalpinia ferrea* pods: Potential anti-inflammatory usage. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, p. 642– 648, 2012.

PÉREZ, M. J. et al. Polyphenolic compounds and anthocyanin content of *Prosopis nigra* and *Prosopis alba* pods flour and their antioxidant and anti-inflammatory capacities. **Food Research International**, v. 64, p. 762–771, 2014.

POMMER, C. V.; MURAKAMI, K. R. N.; WATLINGTON, F. Goiaba no mundo. **O Agrônômico**, v. 58, p. 22-26, 2006.

POSADAS, I. et al. Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. **British Journal of Pharmacology**, v. 142, p. 331-338, 2004.

RAGHU, Harini et al. Transglutaminase factor XIII promotes arthritis through mechanisms linked to inflammation and bone erosion. *Blood*, v. 125, n. 3, p. 427 437, 2015.

REN, L. et al. Antibacterial and antioxidant activities of aqueous extracts of eight edible mushrooms. **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**, v. 3, p. 41-51, 2014.

RENJU, G. L.; KURUP, G. M. Anti-inflammatory activity of lycopene isolated from *Chlorella marina* on carrageenan-induced rat paw edema. **Journal of Research in Biology**, v. 3, n. 3, p. 886-894, 2013.

RODRIGUES, M. R. A. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 139, n. 2, p. 519-526, 2012.

SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 2, p. 227-36, 2004.

SHARMA, N.; KAPOOR, M.; NEHRU, B. *Spinacea oleracea* L. extract protects against LPS induced oxidative stress, inflammatory response and ensuing biochemical, neurochemical and neurobehavioral impairment in mice. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 3, p. 203-210, 2014.

SRIVASTAVA, S.; SRIVASTAVA, A. K. Lycopene; chemistry, biosynthesis, metabolism and degradation under various abiotic parameters. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 1, p. 41-53, 2015. doi: 10.1007/s13197-012-0918-2

STONER, G.; WANG, L. S. Natural products as anti-inflammatory agents. **Obesity, Inflammation and Cancer**, v. 7, p. 341-361, 2013.

TABAS, I.; GLASS, C. K. Anti-Inflammatory Therapy in Chronic Disease: Challenges and Opportunities. **Science**, v. 339, p. 166-172, 2013.

THEOHARIDES, T. C. et al. Mast cells and inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 1, p. 21-33, 2012.

TONKS, A. J. et al. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. **Cytokine**, v. 21, p. 242-247, 2003.

VERAS, L. M. et al. Activity of epiisopiloturine against *Schistosoma mansoni*. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 13, p. 2051-2058, 2012.

VIDAL, A. M. et al. A ingestão de alimentos funcionais e sua contribuição para a diminuição da incidência de doenças. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT**, v. 1, n. 1, p. 43-52, 2012.

WATSON, L.; DALLWITZ, M. J. The families of flowering plants: descriptions, illustrations, identification, and information retrieval. 1992 onward. **Description Language for Taxonomy**. Version: 11th May 2015. Disponível em: <<http://delta-intkey.com/angio/www/myrtacea.htm>>. Acesso em: 04 ago. 2015.

WILLIAMS, K. I.; HIGGS, G. A. Eicosanoids and inflammation. **The Journal of pathology**, v. 156, n. 2, p. 101-110, 1988.

XIE, W. et al. The effects of *Ananas comosus* L. leaves on diabetic-dyslipidemic rats induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet. **The American journal of Chinese medicine**, v. 33, n. 01, p. 95-105, 2005.

YAMASHITA, T. et al. Anti-inflammatory and immune-modulatory therapies for preventing atherosclerotic cardiovascular disease. **Journal of cardiology**, v. 66, n. 1, p. 1-8, 2015.

YAMTHE, L. R. T. et al. Extracts from *Annona muricata* L. and *Annona reticulata* L. (Annonaceae) potently and selectively inhibit *Plasmodium falciparum*. **Medicines**, v. 2, n. 2, p. 55-66, 2015.

YUNG, J. et al. *Spinacia oleracea* proteins with antiviral activity against tobacco mosaic virus. **African Journal of Biotechnology**, v. 11, n. 26, p. 6802-6808, 2012.

ZU, K. et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 2, p. djt430, 2014.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Avaliar a atividade anti-inflamatória do licopeno oriundo da goiaba vermelha, na forma de extrato de licopeno e licopeno purificado, visando aplicações biotecnológicas para a fruta brasileira.

3.2. Específicos

- Realizar extração e purificação de licopeno a partir da goiaba vermelha (*Psidium guajava* L.);
- Avaliar o efeito anti-edematogênico do extrato de licopeno e do licopeno purificado de goiaba por diferentes vias de administração;
- Avaliar o efeito anti-edematogênico do licopeno obtido da goiaba em modelo de inflamação aguda induzida por diferentes agentes flogísticos;
- Avaliar o efeito sobre a migração leucocitária do licopeno obtido da goiaba;
- Avaliar efeito redox-protetor do licopeno obtido da goiaba;
- Gerar informações adicionais sobre a atividade do licopeno em sistemas orgânicos e seus efeitos positivos na condição de possível agente anti-inflamatório de fontes naturais.

CAPÍTULO II

Conjunto de dados submetidos sob a forma de artigo ao periódico internacional
Journal of Functional Food (JFF)

Impact Factor – Thomson Reuters Journal Citation Reports 2015: 3.574

Licopeno extraído da goiaba (*Psidium guajava* L.) apresenta atividade anti-inflamatória por modulação de mediadores inflamatórios, redução da infiltração neutrofílica e do estresse oxidativo.

Andreanne G. Vasconcelos^a; Adriany das G. N. Amorim^a; Raimunda C. dos Santos^a; Jessica Maria T. Souza^a; Luan Kelves M. de Souza^b; Thiago de S. L. Araújo^b; Lucas Antonio D. Nicolau^c; Cristina D. Ropke^d; Selma A. S. Kuckelhaus^e; Jand-Venes R. Medeiros^b; José Roberto de S. A. Leite^{a,*}

^aNúcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia-BIOTEC, Universidade Federal do Piauí-UFPI, *Campus* Ministro Reis Velloso-CMRV, Parnaíba, PI, Brasil;

^bLaboratório de Físio-Farmacologia Experimental-LAFFEX, Universidade Federal do Piauí-UFPI, *Campus* Ministro Reis Velloso-CMRV, Parnaíba, PI, Brasil;

^cLaboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer-LAFICA, Universidade Federal do Ceará-UFC, Fortaleza, CE, Brasil;

^dPhytobios Nordeste LTDA, Parnaíba, Piauí, Brasil;

^eÁrea de Morfologia da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília-UnB, Brasília, DF, Brasil;

Resumo

Este trabalho avaliou a atividade anti-inflamatória do licopeno oriundo da goiaba vermelha (*Psidium guajava* L.), na forma de extrato de licopeno (ELG) e licopeno purificado (LPG). A atividade anti-inflamatória foi inicialmente testada em modelo de edema de pata induzido por carragenina e, posteriormente, em edema de pata induzido por diferentes agentes para avaliar o mecanismo anti-edematogênico. Foi avaliado o efeito sobre a migração neutrofílica e determinada a atividade de Mieloperoxidase (MPO) e a concentração de Glutathione (GSH) em modelo de peritonite. Os resultados mostraram que a administração oral ou intraperitoneal de ELG e LPG confere efeito inibitório de inflamação aguda. A administração oral de LPG (12,5 mg/kg v.o.) inibiu a formação de edema de pata induzido por dextrana, composto 48/80, histamina e prostaglandina E₂; reduziu significativamente a migração leucocitária e o recrutamento de neutrófilos para a cavidade peritoneal e apresentou efeito redox-protetor, sugerido pelo aumento dos níveis de GSH. Assim, o licopeno obtido da goiaba vermelha apresenta potencial para aplicação como agente anti-inflamatório.

Palavras-chave: Carotenoides. Fruta *Psidium guajava* L. Inflamação.

1. INTRODUÇÃO

A inflamação consiste em uma resposta do organismo desencadeada por diferentes tipos de injúrias teciduais ou agentes infecciosos. Ela é caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular, migração celular, liberação de citocinas e de radicais livres (MEDZHITOV, 2008; NOURSHAGH; ALON, 2014). Apesar de a resposta inflamatória ser entendida como uma reação protetora, esta representa uma agressão ao organismo uma vez que resulta em dano tecidual, edema e dor (MEDZHITOV, 2008). Além disso, mecanismos pró-inflamatórios podem contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes, câncer, artrite, doenças neurológicas e psoríase e por isso o controle do processo inflamatório é desejado (LEE et al., 2013; PAWELEC; GOLDECK; DERHOVANESSIAN, 2014; HAWORTH; BUCKLEY, 2015; KIM et al., 2015; GRINE et al., 2015).

Muitas pesquisas têm focado em novas moléculas bioativas, produtos naturais e alimentos funcionais como alternativas para o desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios (MORO et al., 2012; PEREIRA et al., 2012; PÉREZ et al., 2014; CAVALCANTI et al., 2013). Alguns compostos presentes em alimentos como os antioxidantes, quer isoladamente ou em associação, podem influenciar o processo inflamatório reduzindo os seus efeitos nocivos e o risco de desenvolvimento de doenças (STONER; WANG, 2013; LU; YEN, 2015; NIDHI et al., 2015).

Estudos demonstram que o licopeno, ou frações ricas em licopeno, desempenha um papel anti-inflamatório importante (RENJU; KURUP, 2013; KIM et al., 2014; LI et al., 2014). O licopeno é um carotenoide de cadeia acíclica com 11 ligações duplas conjugadas, encontrado principalmente na configuração *all-trans*, mas também está presente em uma grande variedade de isômeros *cis* (BRAMLEY, 2000; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2015). Ele é reconhecido como um potente antioxidante, sendo o mais eficaz quelante do oxigênio singleto, e é comumente encontrado em frutas e vegetais vermelhos ou alaranjados, dentre eles a goiaba vermelha (DI MASCIO; KAISER; SIES, 1989; NIMSE; PAL, 2015; NWAICHI; CHUKU; OYIBO, 2015).

A goiaba (*Psidium guajava* L.) é uma fruta típica de regiões tropicais e subtropicais, popularmente utilizada como alimento ou com fins medicinais, possui alto valor nutritivo, elevado potencial antioxidante e apresenta importantes propriedades anti-hipertensiva, anti-espasmódica, anti-microbiana, hipo-glicemiante, analgésica e também anti-inflamatória (GUTIERREZ; MITCHELL; SOLIS, 2008; DE ARAÚJO et al., 2014; FLORES et al., 2015). Este trabalho apresenta o efeito anti-inflamatório de licopeno obtido da goiaba

vermelha (*Psidium guajava* L.), gerando informações que possibilitem aplicações biotecnológicas para a fruta em prol da saúde humana.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Reagentes

Indometacina, λ -carragenina, dextrana, composto 48/80 (c48/80), histamina, prostaglandina E2 (PGE2), dicloridrato de *o*-dianisidina, dimetilsulfóxido (DMSO) e Ácido 2,2'-dinitro-5,5'-ditiodibenzoico (DTNB) foram adquiridos da Sigma-Aldrich Chemical Co. (St. Louis, MO, USA). Heparina e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) foram comprados da Merck (Darmstadt, Germany). Todas as amostras foram preparadas em DMSO 10%. Diclorometano, Clorofórmio e Etanol foram usados no processo de extração e purificação de licopeno.

2.2. Animais

Para a avaliação da atividade anti-inflamatória foram utilizados camundongos Swiss de ambos os sexos (30 ± 5 g), proveniente do biotério do Núcleo de Tecnologia Farmacêutica (NTF) da Universidade Federal do Piauí-UFPI. Os animais foram mantidos sob condições de controle de temperatura ($24 \pm 2^\circ\text{C}$) e ciclo claro-escuro de 12/12 horas, tendo livre acesso à alimentação e água. Todos os experimentos foram realizados de acordo com o *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* (National Institute of Health, Bethesda, MD, USA) e previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI sob protocolo nº 068/14 (ANEXO A).

2.3. Obtenção do licopeno de goiaba

O licopeno obtido a partir de goiaba (*Psidium guajava* L.) foi extraído com solvente orgânico (diclorometano) a partir de 100 g de goiaba, seguindo metodologia desenvolvida por Amorim (2015). Subsequentemente, o extrato foi armazenado em clorofórmio sob refrigeração a 4°C , posteriormente lavado com etanol e seco em Concentrador Plus (Eppendorf, Hamburgo, Alemanha). Todos os passos foram realizados em condições de pouca luz e, na fase final do processo, sob fluxo de nitrogênio. O extrato rico em licopeno e o licopeno purificado foram utilizados para os ensaios biológicos.

2.4. Avaliação da atividade anti-inflamatória

2.4.1. Modelo edema de pata induzido por carragenina

O teste anti-inflamatório de edema de pata induzido por carragenina foi realizado de acordo com Silva et al. (2013). Foram testados extrato de licopeno de goiaba (ELG; 25, 50 e 100 mg/kg) e licopeno purificado de goiaba (LPG; 12.5, 25 ou 50 mg/kg). Os animais foram divididos aleatoriamente em 15 grupos (n=5) e o edema foi induzido mediante administração de 50 µL de uma suspensão de carragenina (500 µg/pata em 0,9% de salina estéril, i.pl.) na pata traseira direita. Trinta minutos antes da indução do edema os animais foram tratados com Indometacina (10 mg/kg) como droga de referência, DMSO 10% ou com as amostras testadas por via intraperitoneal (i.p.) ou oral (v.o.) para efeito comparativo, de acordo as especificações de cada grupo.

A medida do volume da pata (mL) foi realizada imediatamente após indução do edema, dado como tempo zero (V_0 = volume basal) e em 1, 2, 3 e 4 horas após indução do edema (V_t), por deslocamento de água em equipamento Pletismômetro digital (LE 7500, Panlab, Spain). Os resultados foram obtidos como a variação no volume da pata, determinada como a diferença do volume medido no tempo 1, 2, 3 e 4 pelo volume basal. O percentual de inibição do edema de pata dos grupos tratados em relação ao grupo carragenina (Controle) foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\% \text{ Inibição do edema} = \frac{(V_t - V_0)\text{Controle} - (V_t - V_0)\text{Tratado}}{(V_t - V_0)\text{Controle}} \times 100$$

2.4.2. Edema de pata induzido por diferentes agentes inflamatórios

Os animais foram pré-tratados de acordo com as especificações de cada grupo (n=5) com LPG (12,5 mg/kg v.o.), DMSO 10% ou Indometacina (10 mg/kg) como droga de referência. O edema foi induzido por injeção intraplantar de 50 µL de dextrana (500 µg/pata), c48/80 (12 µg/pata), histamina (100 µg/pata) ou prostaglandina E2 (PGE2 3 nmol/pata) na pata traseira direita 30 minutos depois. O volume da pata (mL) dos grupos c48/80, histamina e PGE2 foram medidos imediatamente após o estímulo (V_0 : volume basal) e 30, 60, 90 e 120 minutos depois (V_t) por deslocamento de água em equipamento Pletismômetro (LE 7500,

Panlab, Barcelona, Spain). O volume da pata do grupo Dextran foi medido imediatamente após o estímulo e a cada hora durante 4 h.

2.4.3. Análise Histopatológica

A análise histopatológica foi realizada a partir do teste de edema de pata induzido por carragenina, visando observar parâmetros inflamatórios. As biópsias de pata foram obtidas 4 horas após a injeção de carragenina. Os fragmentos foram fixados em formaldeído 10% por 24 horas e, em seguida, desidratados em etanol, incorporados em parafina e seccionados (5 μm). Os cortes foram corados com Tricômio de Gomori e analisados em microscópio óptico.

2.4.4. Avaliação da migração neutrofílica

A avaliação da migração neutrofílica foi realizada em modelo de peritonite, mediante administração de 250 μL de uma suspensão de carragenina (500 $\mu\text{g}/\text{cavidade}$; i.p.) 30 minutos após o pré-tratamento com DMSO 10%, Indometacina (10 mg/kg) ou LPG (12.5 mg/kg) via oral de acordo com as especificações de cada grupo. Os animais foram eutanasiados 4 horas após a indução da peritonite e a cavidade peritoneal foi lavada com 1,5 ml de tampão fosfato (PBS) heparinizado para obtenção das células peritoneais.

A contagem total de células foi realizada em câmara de Neubauer. Para a contagem diferencial de 100 células, as lâminas foram preparadas em citocentrífuga, coradas com hematoxilina e eosina, e analisadas ao microscópio óptico. Os resultados foram expressos como número de neutrófilos por mililitro de lavado peritoneal. Alíquotas de lavado peritoneal foram reservadas e armazenadas sob congelamento para determinações bioquímicas de MPO e GSH.

2.4.5. Atividade de mieloperoxidase

A avaliação da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) foi realizada a partir do lavado peritoneal por método colorimétrico. A reação foi efetuada em placa de 96 poços mediante adição de 10 μL da amostra previamente centrifugada (3000 rpm por 20 minutos a 4°C) em 200 μL de solução de leitura contendo dicloridrato de *o*-dianisidina e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) a 1%. Os resultados foram obtidos por determinação da mudança de absorvância a 450 nm em intervalo de 1 minuto. Os resultados foram expressos como unidade

de MPO por ml de lavado (U/mL), considerando que uma unidade de atividade de MPO é definida como a conversão de 1 μ mol de peróxido de hidrogênio em água em 1 minuto a 22°C.

2.4.6. Determinação dos níveis de Glutathiona Reduzida

A determinação da concentração de Glutathiona Reduzida (GSH) foi realizada a partir do lavado peritoneal de cada grupo, em método adaptado de Sedlak e Lindsay (1968). Foram misturados 400 μ L da amostra previamente centrifugada a 3000 rpm por 20 minutos a 4°C com 800 μ L de tampão Tris 0,4 M e 20 μ L de DTNB (Ácido 2,2'-dinitro-5,5'-ditiobenzóico) 0,01 M. Procedeu-se agitação durante 3 minutos e leitura espectrofotométrica a 412 nm em equipamento UV-Vis Shimadzu (Kyoto, Japan). Os níveis de GSH foram calculados com base na curva de calibração obtida com padrão de GSH. Os resultados foram expressos como microgramas de GSH por mililitro de lavado peritoneal (μ g/mL).

2.5. Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas por análise de variância (*one-way* ANOVA) e teste de comparações múltiplas de Newman-Keuls, quando adequado, para identificar diferenças entre as médias dos grupos, usando o software GraphPad Prism versão 5.0. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média. A significância estatística foi fixada em $p < 0,05$. O teste t-Student foi usado para análise semi-quantitativa em secções histológicas.

3. RESULTADOS

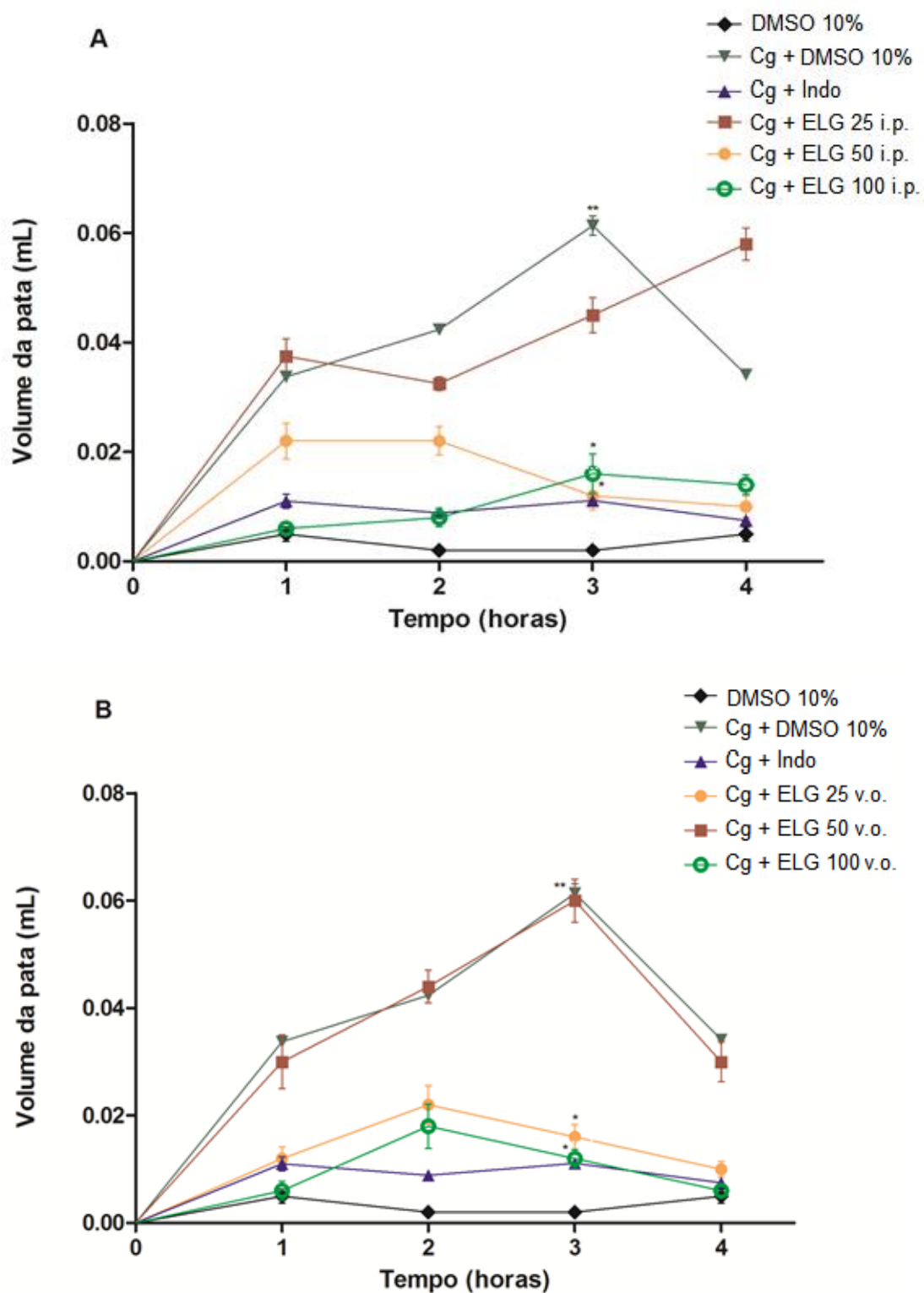
3.1. Efeito anti-inflamatório de frações de licopeno de goiaba em edema de pata induzido por carragenina

A formação do edema foi efetivamente induzida pela administração de carragenina, atingindo pico máximo com 3 horas após a injeção ($0,061 \pm 0,007$) como mostram as Figuras 1 e 2. Foram testados extrato de licopeno de goiaba (ELG; 25, 50 e 100 mg/kg) e licopeno purificado de goiaba (LPG; 12,5, 25 e 50 mg/kg) por via oral e intraperitoneal. As amostras testadas foram capazes de inibir significativamente ($p < 0,05$) a

formação do edema em ambas as vias de administração, comparável no mesmo nível ao efeito obtido pela droga de referência indometacina (10 mg/kg) na terceira hora.

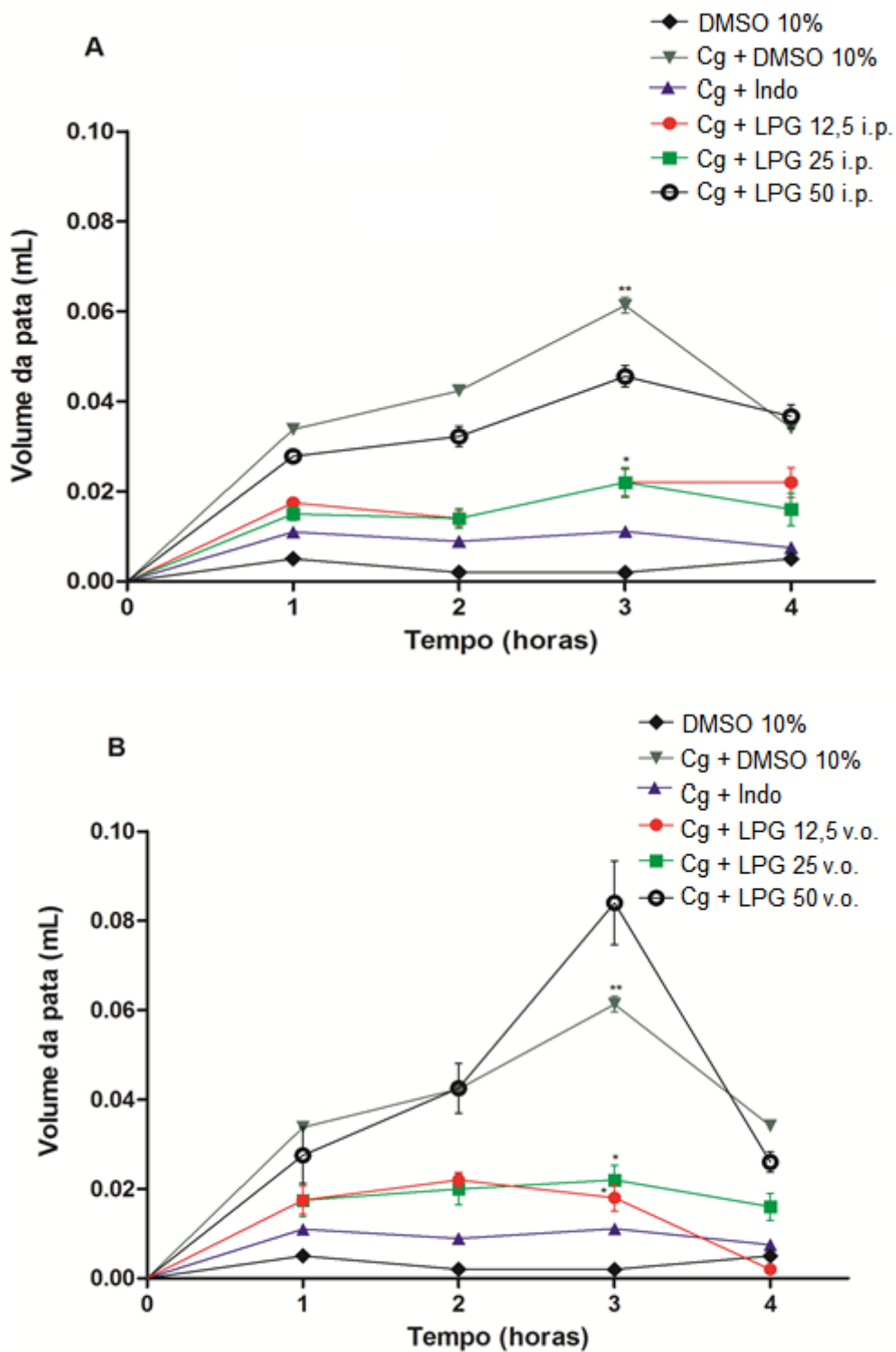
O efeito inibitório máximo foi obtido com ELG 50 mg/kg i.p. ($0,012 \pm 0,006$) (**FIGURA 1A**), ELG 100 mg/kg v.o. ($0,012 \pm 0,004$) (**FIGURA 1B**) e LPG 12.5 mg/kg v.o. ($0,018 \pm 0,006$) (**FIGURA 2B**), apresentando 80,33%, 80,33% e 70,49% de inibição, respectivamente, considerando a terceira hora após a indução do edema, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. LPG (12.5 mg/kg v.o.) atingiu 96,72% de inibição ($0,002 \pm 0,002$) na quarta hora. Não houve diferença estatisticamente significativa entre LPG 12,5 mg/kg administrados pelas vias intraperitoneal ou oral. Assim, apesar do efeito inibitório ser maior no grupo tratado com o extrato, o LPG (12.5 mg/kg, v.o.) foi selecionado para os estudos subsequentes de possíveis mecanismos envolvidos no efeito anti-edematogênico observado, considerando a menor dose e a maior conveniência da via de administração.

Figura 1 - Efeito do extrato de licopeno de goiaba (ELG 25; 50 ou 100 mg/kg) administrado por via intraperitoneal (A) ou oral (B) na formação de edema de pata induzido por carragenina com 1, 2, 3 e 4 horas após estímulo com o agente flogístico. Indometacina (10 mg/kg) foi usada como droga de referência.



Fonte: dados autorais (2015). Os valores foram expressos como média \pm SEM. * $p < 0,05$ vs grupo Cg + DMSO 10%; ** $p < 0,05$ vs grupo Salina. Cg = Carragenina; Indo = Indometacina; v.o. = via oral; i.p. = intraperitoneal.

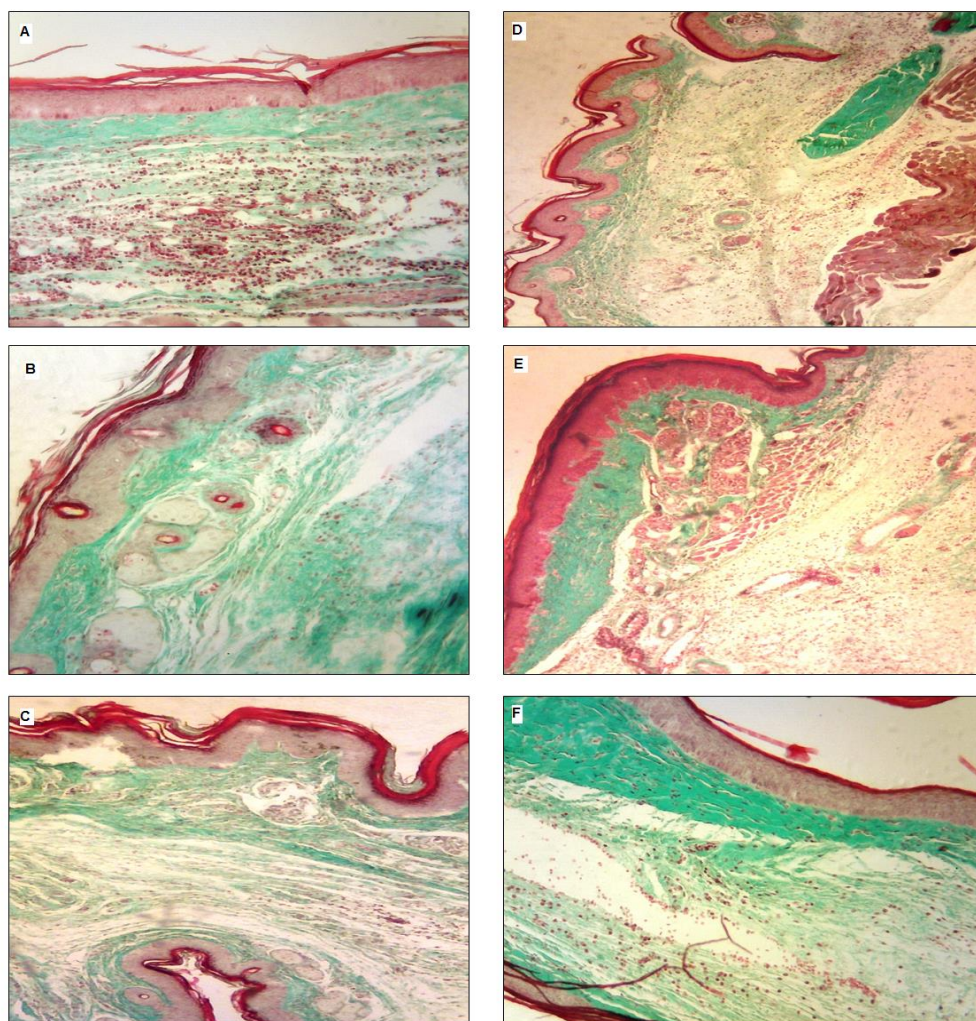
Figura 2 - Efeito licopeno purificado de goiaba (LPG 12.5; 25 ou 50 mg/kg) administrado por via intraperitoneal (A) ou oral (B) na formação de edema de pata induzido por carragenina com 1, 2, 3 e 4 horas após estímulo com o agente flogístico. Indometacina (10 mg/kg) foi usada como droga de referência.



Fonte: dados autorais (2015). Os valores foram expressos como média \pm SEM. * $p < 0,05$ vs grupo Cg + DMSO 10%; ** $p < 0,05$ vs grupo Salina. Cg = Carragenina; Indo = Indometacina; v.o. = via oral; i.p. = intraperitoneal.

Nas secções histológicas de pele da pata dos camundongos em que houve a indução de processo inflamatório pela carragenina observou-se tecido epitelial de aspecto normal e derme reticular exibindo grande infiltrado inflamatório, predominantemente neutrofilico (**FIGURA 3A**), enquanto o grupo controle DMSO apresentou tecido subplantar normal (**FIGURA 3B**). Os resultados da análise semi-quantitativa da biópsia de pata em uma área de $175 \mu\text{m}^2$ mostraram que o tratamento prévio dos animais com indometacina 10 mg/kg ($5,2 \pm 1,5$) (**FIGURA 3C**), LPG 12.5 mg/kg v.o. ($5,84 \pm 2,1$) (**FIGURA 3D**), LPG 25 mg/kg v.o. ($4,84 \pm 1,2$) (**FIGURA 3E**) ou LEG 50 mg/kg i.p. ($5,9 \pm 0,7$) (**FIGURA 3F**) reduziram o infiltrado inflamatório induzido pela carragenina 500 μg /pata ($9,4 \pm 3,1$).

Figura 3 - Fotomicrografias de pele obtida do coxim plantar de camundongos Swiss, representativas dos grupos Cg + DMSO 10% (A), DMSO (B), Cg + Indo (C), Cg + LPG 12,5 mg/Kg v.o. (D), Cg + LPG 25 mg/Kg v.o. (E) e Cg + ELG 50 mg/kg i.p. (F).

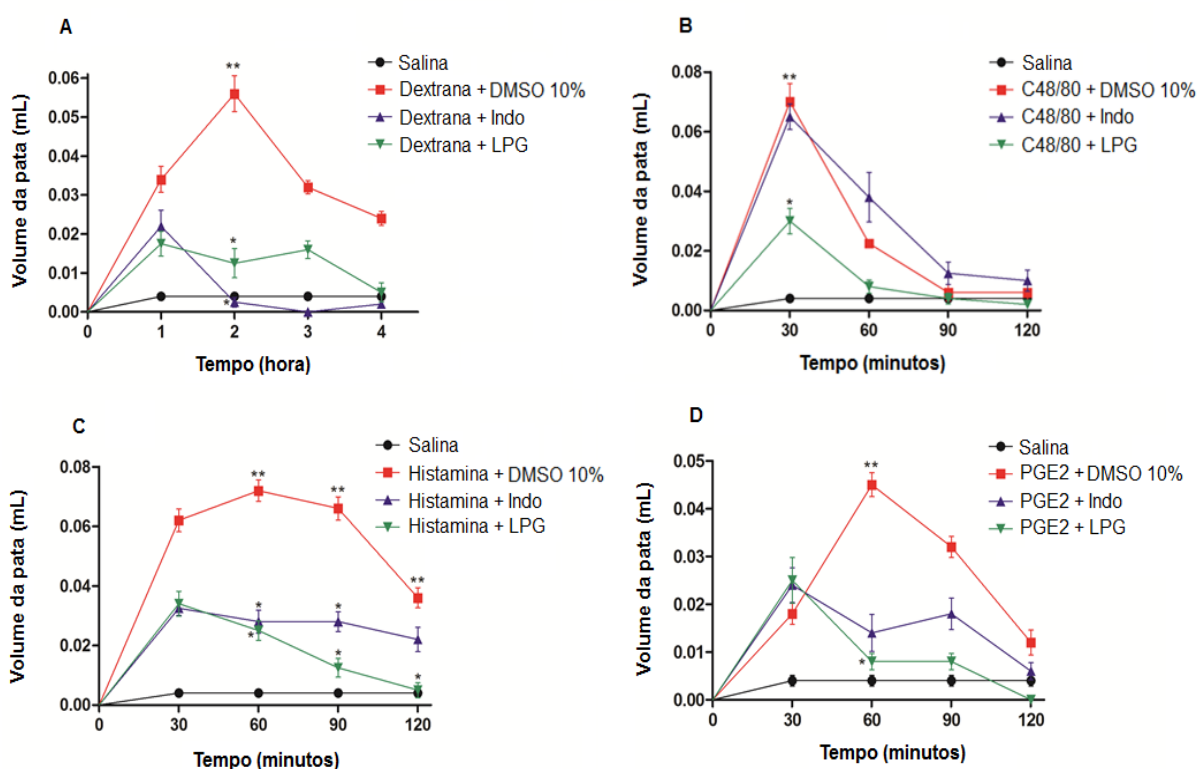


Fonte: dados autorais (2015). Coloração Tricrômio de Gomori (40x).

3.2. Efeito anti-inflamatório do LPG em edema de pata induzido por diferentes agentes

A formação do edema de pata induzido por dextrana, c48/80, histamina e PGE2 atingiu pico com 2 horas (0.056 ± 0.010), 30 (0.070 ± 0.012), 60 (0.072 ± 0.008) e 60 (0.045 ± 0.005) minutos após administração do agente flogístico, respectivamente (**FIGURA 4**). O pré-tratamento com LPG (12.5 mg/kg, v.o.) inibiu significativamente ($p < 0,05$) o desenvolvimento do edema de pata induzido pelos diferentes agentes, apresentando 77.68% (Dextrana), 57.14% (C48/80), 65.27% (Histamina) e 82.22% (PGE2) de inibição nos picos de formação do edema.

Figura 4 - Efeito licopeno purificado de goiaba (LPG 12.5 mg/kg) administrado por via oral na formação de edema de pata induzido por Dextrana (A), C48/80 (B), Histamina (C) e Prostaglandina E2 (D). Indometacina (10 mg/kg) foi usada como droga de referência.

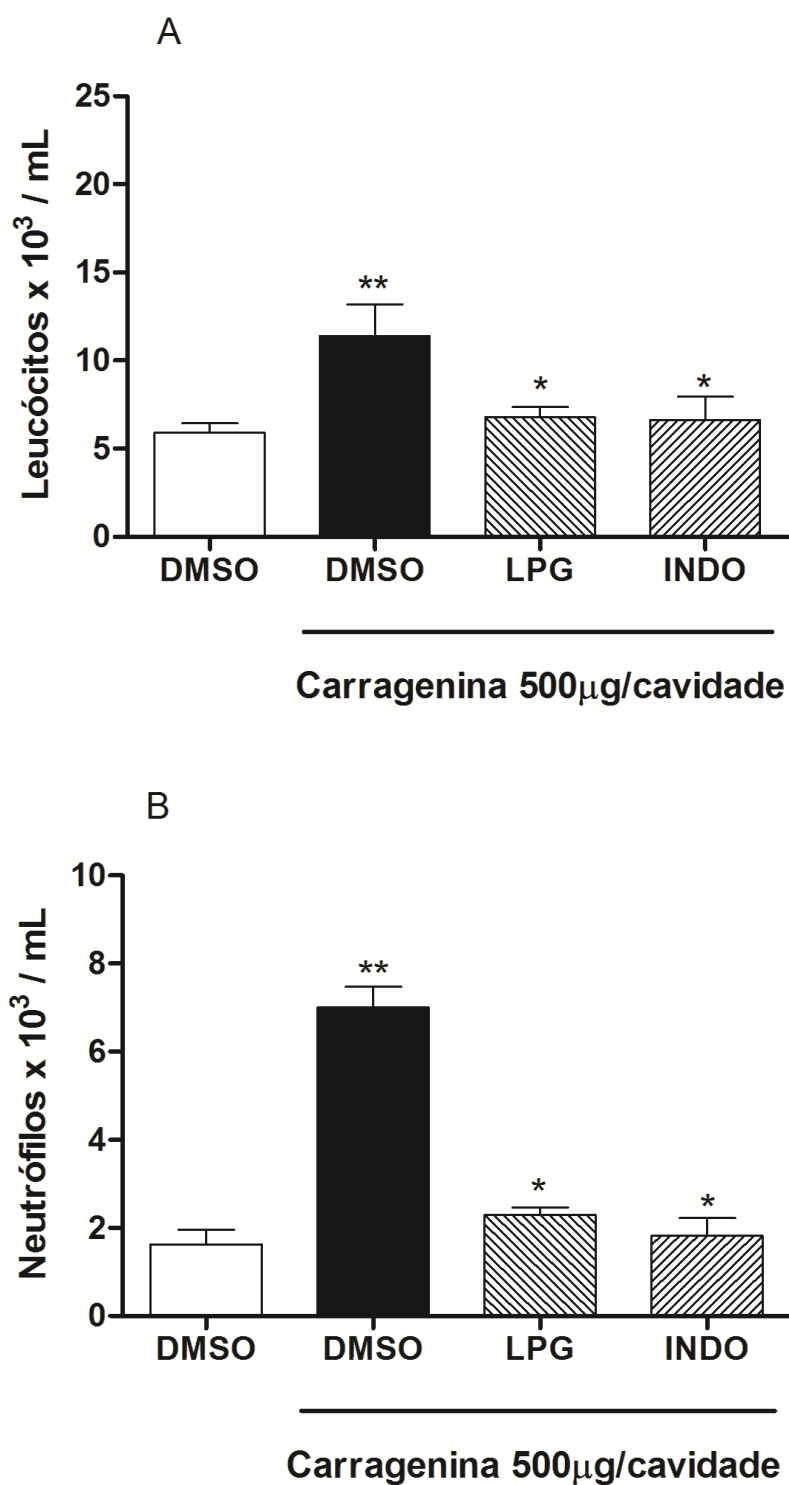


Fonte: dados autorais (2015). Os valores foram expressos como média \pm SEM. * $p < 0,05$ vs grupo do agente flogístico + DMSO; ** $p < 0,05$ vs DMSO.

3.3. LPG inibiu a migração neutrofílica em modelo de peritonite induzida por carragenina

A avaliação da migração neutrofílica foi realizada em modelo de peritonite, mediante tratamento com DMSO 10%, Indometacina 10 mg/kg ou LPG (12.5 mg/kg, v.o.). A administração de carragenina induziu um aumento significativo de leucócitos totais ($11,40 \pm 1,77 \times 10^3$ células/mL) (**FIGURA 5A**), com grande recrutamento de neutrófilos ($7,00 \pm 0,46 \times 10^3$ células/mL) (**FIGURA 5B**). Em contrapartida, o pré-tratamento com LPG (12,5 mg/kg, v.o.) reduziu significativamente ($p < 0,05$) a migração leucocitária ($6,78 \pm 0,59 \times 10^3$ células/mL) e o recrutamento de neutrófilos ($2,28 \pm 0,18 \times 10^3$ células/mL) para a cavidade peritoneal, sendo comparável ao efeito da indometacina (10 mg/kg) ($6,64 \pm 1,30 \times 10^3$ células/mL e $1,82 \pm 0,40 \times 10^3$ células/mL para leucócitos totais e neutrófilos, respectivamente).

Figura 5 - Efeito do licopeno purificado de goiaba (LPG 12.5 mg/kg, v.o.) na migração de células inflamatórias em peritonite induzida por carragenina. (A) contagem total de leucócitos; (B) contagem diferencial.

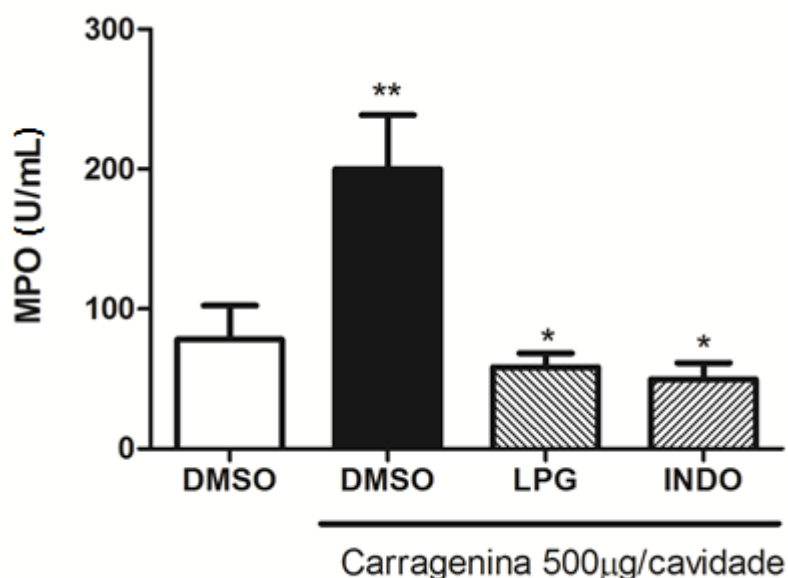


Fonte: dados autorais (2015). Os resultados foram expressos como média \pm SEM de 5-6 animais por grupo * $p < 0,05$ vs grupo carragenina. ** $p < 0,05$ vs grupo tratado apenas DMSO.

3.4. LPG reduziu a atividade de MPO

A avaliação da atividade de MPO do lavado peritoneal demonstrou níveis significativamente ($p < 0,05$) aumentados no grupo carragenina ($199,90 \pm 38,67$ U/mL) (FIGURA 6), enquanto que o pré-tratamento com LPG (12.5 mg/kg v.o.) reduziu a atividade de MPO ($58,26 \pm 10,24$ U/mL). O efeito foi similar ao obtido com a droga de referência indometacina (10 mg/kg) ($49,65 \pm 11,79$ U/mL).

Figura 6 – Efeito do licopeno purificado de goiaba (LPG 12.5 mg/kg, v.o.) na atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) em modelo de peritonite.

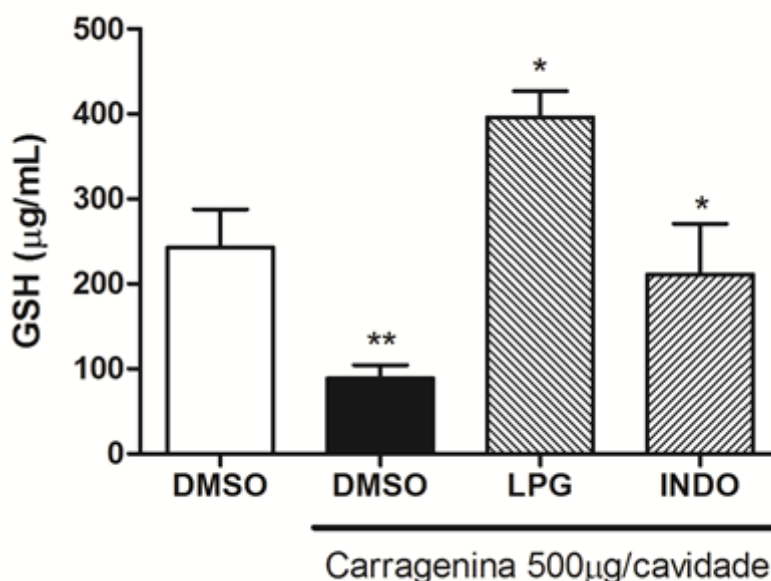


Fonte: dados autorais (2015). Os resultados foram expressos como média \pm SEM de 5-6 animais por grupo. * $p < 0,05$ vs grupo carragenina. ** $p < 0,05$ vs grupo tratado apenas DMSO.

3.5. O LPG induziu aumento nos níveis de GSH

Como mostra a Figura 7, LPG (12.5 mg/kg v.o.) aumentou significativamente ($p < 0,05$) os níveis de GSH na cavidade peritoneal ($396,00 \pm 31,07$ µg/mL) enquanto que o grupo que recebeu apenas carragenina provocou forte redução ($88,60 \pm 15,72$ µg/mL). A droga de referência indometacina (10 mg/kg) manteve a concentração de GSH a níveis basais ($211,00 \pm 59,52$ µg/mL e $242,63 \pm 45,26$ µg/mL, respectivamente).

Figura 7 - Efeito do licopeno purificado de goiaba (LPG 12.5 mg/kg, vo) na concentração de GSH em modelo de peritonite.



Fonte: dados autorais (2015). Os resultados forma expressos como média \pm SEM de 5-6 animais por grupo.* $p < 0,05$ vs grupo carragenina. ** $p < 0,05$ vs grupo tratado apenas DMSO.

4. DISCUSSÃO

A goiaba é uma fruta rica em compostos antioxidantes, como compostos fenólicos, antocianinas, flavonoides, triterpenos, ácido ascórbico e carotenoides (FLORES et al., 2015; NWAICHI; CHUKU; OYIBO, 2015). Estes compostos têm sido relacionados a vários efeitos benéficos para a saúde humana e servido de base para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas (LU; YEN, 2015; RENJU; KURUP; KUMARI, 2013). Estudos prévios demonstram que extratos da folha e da fruta da goiabeira apresentam atividade anti-inflamatória associada à presença de compostos fenólicos por inibição de mediadores pró-inflamatórios e redução da migração leucocitária (JANG et al., 2014; DE ARAÚJO et al., 2014; FLORES et al., 2013).

Em estudo de desenvolvimento de metodologias analíticas para a extração de carotenoides biotecnologicamente importantes obtidos a partir da espécie *Psidium guajava* L., Amorim (2015) demonstrou por Espectrometria de Massas, Espectroscopia Infravermelho com Transformada de Fourier e Ressonância Magnética Nuclear que o licopeno purificado da goiaba obtido pelo processo desenvolvido é o 13-cis licopeno, um isômero do licopeno de

tomate, e tanto o extrato rico em licopeno quanto o licopeno purificado da goiaba apresentaram boa atividade antioxidante.

O presente trabalho apresenta o efeito anti-inflamatório do licopeno oriundo da goiaba vermelha (*Psidium guajava* L.), na forma de extrato rico em licopeno e licopeno purificado. Apesar de a atividade anti-inflamatória do licopeno de diversas fontes ser bem estabelecida, esta é a primeira proposta sobre o uso da goiaba, uma fruta popularmente usada como alimento e com fins medicinais, como fonte de licopeno com potencial anti-inflamatório.

O efeito anti-inflamatório foi inicialmente testado usando o modelo de edema de pata induzido por carragenina. Este é um modelo de inflamação local aguda, constituindo um dos mais utilizados e mais adequados para se estudar a atividade anti-inflamatória de compostos bioativos (POSADAS et al., 2004; SILVA et al., 2015). Neste estudo, a medida do volume e as análises histológicas da pata de ratos Swiss tratados com carragenina demonstraram que ELG e LPG apresentam atividade anti-inflamatória significativa.

A resposta inflamatória desencadeada pela carragenina é bifásica: a primeira fase (1-2 h) é caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular devido à liberação de histamina e serotonina de mastócitos; a segunda fase (3-4 h) é caracterizada pela infiltração de neutrófilos e liberação de bradicinina, prostaglandina E2 (PGE2), citocinas (IL-1 β , TNF- α) e NO, além de radicais livres derivados de neutrófilos (VINEGAR; SCHREIBER; HUGO, 1969; SILVA et al., 2014; COURA et al., 2015). ELG e LPG foram mais efetivos na segunda fase de formação do edema, sugerindo que o efeito anti-inflamatório observado pode estar relacionado à modulação de mediadores inflamatórios, liberação de citocinas, redução da infiltração neutrofílica e redução do estresse oxidativo.

Em relação à via de administração, importante para determinar a melhor rota de administração do licopeno como possível agente anti-inflamatório, não houve diferença estatisticamente significativa no efeito dos tratamentos pelas vias intraperitoneal e oral. Assim, para os estudos subsequentes, a fim de investigar alguns dos possíveis mecanismos envolvidos no efeito anti-inflamatório do licopeno de goiaba, foi selecionado o LPG 12.5 mg/kg administrado via oral, devido à atividade ótima com menor dose, à maior conveniência da via de administração e ao maior grau de pureza do composto.

Além disso, os dados apontam vantagens do efeito anti-inflamatório do LPG (12.5 mg/kg; v.o.) em relação ao licopeno de tomate relatado na literatura, a fonte mais extensamente estudada e atualmente explorada pela indústria de cosméticos, farmacêutica e de alimentos (LI et al., 2014; BIGNOTTO et al., 2009). Li et al. (2014) estudando a atividade

anti-inflamatória de extrato de tomate (*Solanum lycopersicum* L.) administrado por via oral em ratos Wistar, observaram redução significativa do edema de pata induzido por carragenina com dose ótima equivalente a 50 mg/kg de licopeno (30 g de extrato). Semelhantemente, Bignotto et al. (2009), estudando o efeito anti-inflamatório de uma suspensão comercialmente disponível contendo licopeno sintético em modelo de edema de pata induzido por carragenina observaram redução significativa na formação do edema apenas nas doses de 25 e 50 mg/kg e em tratamento por via intraperitoneal.

A avaliação do mecanismo envolvido no efeito anti-edematogênico foi realizado por administração de diferentes agentes flogísticos. Dextrana induz parcialmente a degranulação de mastócitos e produz edema osmótico com baixo teor de proteína e neutrófilos (LO; ALMEIDA; BEAVEN, 1982; COURA et al., 2015). C48/80 é uma poliamina sintética capaz de induzir intensa liberação de histamina e serotonina a partir mastócitos por desestabilizar a membrana destas células e provocar degranulação (STAATS et al., 2013; TATEMOTO et al., 2006; UCHIDA et al., 2015). A administração desses compostos induz o aumento da permeabilidade vascular observada durante a fase aguda do processo inflamatório (SANTIAGO et al., 2015). A Histamina é um mediador fundamental nos primeiros eventos da resposta inflamatória, que atua principalmente no aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação (MANI; RAMASAMY; MAJEED, 2013). PGE2 também é um mediador pró-inflamatório que desencadeia alterações vasculares junto a outros mediadores, ampliando a resposta inflamatória (KUMAR et al., 2015). No presente estudo, LPG (12.5 mg/kg; v.o.) foi capaz de inibir a formação do edema induzido pelos agentes supracitados, sugerindo que o efeito anti-edematogênico do licopeno pode envolver a estabilização da membrana celular de mastócitos ou inibição da liberação ou ação de mediadores inflamatórios (histamina e PGE2).

Foi avaliado a migração celular e o efeito redox-protetor de LPG 12.5 mg/kg, v.o.). A migração leucocitária, principalmente de neutrófilos, para a área de lesão ou infecção desempenha um papel chave durante o processo inflamatório. Os neutrófilos são as primeiras células a migrarem para o local da inflamação e podem causar dano tecidual e exacerbação do processo inflamatório através de sua ação fagocítica (NOURSHARGH; ALON, 2014). A literatura tem revelado alguns compostos bioativos com atividade anti-inflamatória que influenciam a migração leucocitária (SANTIAGO et al., 2015; BRITO et al., 2013; SILVA et al., 2013; SILVA et al., 2014; SILVA et al., 2015). No presente estudo, a análise histopatológica demonstrou que o recrutamento de células no tecido de para edemaciada foi reduzido em camundongos pré-tratados com licopeno da goiaba. Consistentemente, o LPG (12.5 mg/kg, v.o.) demonstrou ser eficaz na inibição da migração leucocitária e recrutamento

de neutrófilos para a cavidade peritoneal em modelo de peritonite induzido por carragenina, o que pode ser corroborado com os dados de MPO.

A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima presente em abundância nos grânulos azurófilos de neutrófilos, a qual é liberada em ocasião de ativação dessas células, contribuindo para a patogênese da inflamação, e como sua atividade está diretamente relacionada à infiltração neutrofílica nos tecidos é usada como importante marcador desse evento (SANTIAGO et al., 2015). Os resultados da avaliação da atividade de MPO do lavado peritoneal demonstraram que a administração de carragenina aumentou a concentração da enzima, enquanto que o pré-tratamento com LPG (12.5 mg/kg, v.o.) reduziu significativamente a atividade de MPO, reforçando que o efeito anti-inflamatório do licopeno de goiaba envolve a inibição da infiltração neutrofílica. Além disso, a MPO catalisa a oxidação de íons haletos como Cl^- pelo H_2O_2 produzindo ácidos como o ácido hipocloroso, um oxidante não específico mais tóxico que O_2^- ou o próprio H_2O_2 (CONNER; GRISHAM, 1996; BINDER et al., 2013; PROKOPOWICZ et al., 2012). Assim, a diminuição da atividade da enzima representa também uma atenuação do estresse oxidativo.

Adicionalmente, LPG (12.5 mg/kg, v.o.) apresentou um efeito redox-protetor, sugerido pelo aumento dos níveis de GSH. Os níveis de GSH é um dos principais marcadores do estresse oxidativo e de processos patológicos relacionados (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008; SINGH et al., 2014), e podem ser usados para avaliar a ação redox de moléculas bioativas na proteção contra a inflamação. Glutathione é um componente do sistema antioxidante celular. Trata-se de um tripeptídeo que age na defesa celular contra radicais livres pela capacidade redutora de seu grupo sulfidril reativo (AHMAD; WANI; AHSAN, 2014; CEVIK et al., 2012).

A atividade antioxidante durante reações inflamatórias são importantes porque radicais livres de leucócitos, principalmente neutrófilos, causam alguns tipos de danos teciduais por degradação direta de componentes celulares essenciais ou podem iniciar ou amplificar a resposta inflamatória por modulação da expressão de muitos genes envolvidos no processo inflamatório (CONNER; GRISHAM, 1996). A literatura vem apontando que moléculas com atividade antioxidante podem influenciar positivamente a concentração de GSH (GUPTA et al., 2011; PARHIZ et al., 2015). Neste trabalho, o LPG (12.5 mg/kg, v.o.) aumentou significativamente os níveis de GSH enquanto a administração de carragenina diminuiu. Esses dados apontam que o licopeno da goiaba desempenha uma ação redox-protetora durante a inflamação aguda. De fato, estudos prévios têm apontado que o efeito anti-inflamatório do licopeno ou de frações ricas em licopeno está relacionado à sua propriedade antioxidante

(GUO; LIU; WANG, 2015; YAPING et al., 2003; BIGNOTTO et al., 2009; KIM et al., 2014).

5. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos e considerando as condições experimentais da pesquisa infere-se que a administração oral e intraperitoneal de extrato de licopeno de goiaba e licopeno purificado da mesma fonte confere efeito inibitório de inflamação aguda; a administração oral de licopeno purificado de goiaba tem efeito benéfico na inibição do aumento da permeabilidade vascular, na modulação de mediadores inflamatórios, na redução da migração leucocitária e proteção contra os efeitos do estresse oxidativo. A atividade anti-inflamatória pode ser atribuída, em parte, a essa ação redox-protetora.

Esses dados abrem perspectivas promitentes quanto à utilização de licopeno de goiaba como agente anti-inflamatório. Sua fonte natural da alimentação humana e o potencial biotecnológico da goiaba fortalecem esse enfoque. Afinal, produtos naturais/alimentos funcionais são uma fonte inesgotável de novas moléculas com propriedades aproveitáveis em prol da saúde.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, R.; WANI, A.; AHSAN, H. Role of Antioxidants in Pathophysiology. **Journal of Medicine Erudite**, v. 1, n. 2, p. 9-15, 2014.

AMORIM, A. G. N. Desenvolvimento de metodologias analíticas para a extração de carotenoides biotecnologicamente importantes obtidos a partir da espécie *Psidium guajava* L. 2015. 97f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Rede Nordeste de Biotecnologia-RENORBIO, Ponto focal Universidade Federal do Piauí-UFPI, Teresina, 2015.

BIGNOTTO, L. *et al.* Anti-inflammatory effect of lycopene on carrageenan-induced paw oedema and hepatic ischaemia–reperfusion in the rat. **British Journal of Nutrition**, v. 102, p. 126-133, 2009.

BINDER, V. *et al.* The myeloperoxidase product hypochlorous acid generates irreversible high-density lipoprotein receptor inhibitors. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 33, n. 5, p. 1020-1027, 2013.

BRAMLEY, P. M. Is lycopene beneficial to human health?. **Phytochemistry**, v. 54, p. 233-236, 2000.

BRITO, T. V. *et al.* Anti-inflammatory effect of a sulphated polysaccharide fraction extracted from the red algae *Hypnea musciformis* via the suppression of neutrophil migration by the nitric oxide signalling pathway. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, n. 5, p. 724-733, 2013.

CAVALCANTI, R. N. *et al.* Uses and applications of extracts from natural sources. In: **Natural Product Extraction: Principles and Applications**. R. Soc. Chem. Cambridge, UK, p. 1-3, 2013.

ÇEVIK, Ö. *et al.* Lycopene inhibits caspase-3 activity and reduces oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. **Burns**, v. 38, n. 6, p. 861-871, 2012.

CONNER, E. M.; GRISHAM, M. B. Inflammation, free radical, and antioxidants. **Nutrition**, v. 12, n. 4, p. 274-277, 1996.

COURA, C. O. *et al.* Mechanisms Involved in the Anti-Inflammatory Action of a Polysulfated Fraction from *Gracilaria cornea* in Rats. **Plos one**, v. 10, n. 3, p. 1-18, 2015.

DE ARAÚJO, A. A. *et al.* Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone–water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 156, p. 88–96, 2014.

DI MASCIO, P.; KAISER, S.; SIES, H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 274, n. 2, p. 532-538, 1989.

FLORES, G. et al. Chemical composition and antioxidant activity of seven cultivars of guava (*Psidium guajava*) fruits. **Food Chemistry**, v. 170, p. 327–335, 2015.

FLORES, G. et al. Phenolic-rich extract from the Costa Rican guava (*Psidium friedrichsthalianum*) pulp with antioxidant and anti-inflammatory activity. Potential for COPD therapy. **Food chemistry**, v. 141, n. 2, p. 889-895, 2013.

GRINE, L. et al. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 26, p. 25-33, 2015.

GUO, Y.; LIU, Y.; WANG, Y. Beneficial effect of lycopene on anti-diabetic nephropathy through diminishing inflammatory response and oxidative stress. **Food and Function**, v. 6, p. 1150-1156, 2015.

GUPTA, S. K. et al. Curcumin prevents experimental diabetic retinopathy in rats through its hypoglycemic, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 123-132, 2011.

GUTIERREZ, R. M.; MITCHELL, S.; SOLIS, R. V. *Psidium guajava*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Journal of ethnopharmacology**, v. 117, n. 1, p. 1–27, 2008.

HAWORTH, O.; BUCKLEY, C. D. Pathways involved in the resolution of inflammatory joint disease. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, p. 194-199, 2015.

HUBER, P. C.; ALMEIDA, W. P. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1170-1179, 2008.

JANG, M. et al. Anti-inflammatory effects of an ethanolic extract of guava (*Psidium guajava* L.) leaves in vitro and in vivo. **Journal of medicinal food**, v. 17, n. 6, p. 678-685, 2014.

KIM, C. H. et al. Antioxidant capacity and anti-inflammatory activity of lycopene in watermelon. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 49, p. 2083–2091, 2014.

KIM, Y. K. E. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 2015. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.06.008

KUMAR, V. et al. Umbelliferone β -d-galactopyranoside exerts an anti-inflammatory effect by attenuating COX-1 and COX-2. **Toxicology Research**, v. 4, n. 4, p. 1072-1084, 2015.

LEE, H. M. et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 62, p. 194-204, 2013.

LI, H. et al. Bioaccessibility, in vitro antioxidant activities and in vivo anti-inflammatory activities of a purple tomato (*Solanum lycopersicum* L.). **Food Chemistry**, v. 159, p. 353–360, 2014.

LO, T. N.; ALMEIDA, A. P.; BEAVEN, M. A. Dextran and carrageenan evoke different inflammatory responses in rat with respect to composition of infiltrates and effect of indomethacin. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 221, n. 1, p. 261-267, 1982.

LU, C. C.; YEN, G. C. Antioxidative and anti-inflammatory activity of functional foods. **Current Opinion in Food Science**, v. 2, p. 1–8, 2015.

MANI, V.; RAMASAMY, K.; MAJEED, A. B. A. Anti-inflammatory, analgesic and anti-ulcerogenic effect of total alkaloidal extract from *Murraya koenigii* leaves in animal models. **Food & function**, v. 4, n. 4, p. 557-567, 2013.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, p. 428-435, 2008.

MORO, C. et al. Anti-inflammatory activity of methanolic extracts from edible mushrooms in LPS activated RAW 264.7 macrophages. **Food Chemistry**, v. 130, p. 350–355, 2012.

NIDHI, B. et al. Lutein derived fragments exhibit higher antioxidant and anti-inflammatory properties than lutein in lipopolysaccharide induced inflammation in rats. **Food & function**, v. 6, n. 2, p. 450-460, 2015.

NIMSE, S. B.; PAL, D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. **RSC Advances**, v. 5, n. 35, p. 27986-28006, 2015.

NOURSHARGH, S.; ALON, R. Leukocyte migration in inflamed tissue. **Immunity**, v. 41, p. 694-707, 2014.

NWAICHI, E. O.; CHUKU, L. C.; OYIBO, N. J. Profile of Ascorbic Acid, Beta-Carotene and Lycopene in Guava, Tomatoes, Honey and Red Wine. **International Journal Current Microbiology Applied Science**, v. 4, n. 2, p. 39-43, 2015.

NWAICHI, E. O.; CHUKU, L. C.; OYIBO, N. J. Profile of Ascorbic Acid, Beta-Carotene and Lycopene in Guava, Tomatoes, Honey and Red Wine. **Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci**, v. 4, n. 2, p. 39-43, 2015.

PARHIZ, H. et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. **Phytotherapy Research**, v. 29, p. 323-331, 2015.

PAWELEC, G.; GOLDECK, D.; DERHOVANESSIAN, E. Inflammation, ageing and chronic disease. **Current Opinion in Immunology**, v. 29, p. 23–28, 2014.

PEREIRA, L. P. et al. Polysaccharide fractions of *Caesalpinia ferrea* pods: Potential anti-inflammatory usage. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, p. 642– 648, 2012.

PÉREZ, M. J. et al. Polyphenolic compounds and anthocyanin content of *Prosopis nigra* and *Prosopis alba* pods flour and their antioxidant and anti-inflammatory capacities. **Food Research International**, v. 64, p. 762–771, 2014.

POSADAS, I. et al. Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. **British Journal of Pharmacology**, v. 142, p. 331-338, 2004.

PROKOPOWICZ, Z. et al. Neutrophil myeloperoxidase: soldier and statesman. **Archivum immunologiae et therapiae experimentalis**, v. 60, n. 1, p. 43-54, 2012.

RENJU, G. L.; KURUP, G. M. Anti-inflammatory activity of lycopene isolated from *Chlorella marina* on carrageenan-induced rat paw edema. **Journal of Research in Biology**, v. 3, n. 3, p. 886-894, 2013.

RENJU, G. L.; KURUP, G. M.; KUMARI, C. H. S. Anti-inflammatory activity of lycopene isolated from *Chlorella marina* on Type II Collagen induced arthritis in Sprague Dawley rats. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 35, n. 2, p. 282-291, 2013.

SANTIAGO, R. F. et al. Riparin B, a Synthetic Compound Analogue of Riparin, Inhibits the Systemic Inflammatory Response and Oxidative Stress in Mice. **Inflammation**, v. 38, n. 6, p. 2203-2215, 2015.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Analytical Biochemistry**, v. 24, p. 1992-2005, 1968.

SILVA, R. O. et al. Phytol, a diterpene alcohol, inhibits the inflammatory response by reducing cytokine production and oxidative stress. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 28, p. 455-464, 2014.

SILVA, R. O. et al. Riparin A, a compound from *Aniba riparia*, attenuate the inflammatory response by modulation of neutrophil migration. **Chemico-Biological Interactions**, v. 229, p. 55-63, 2015.

SILVA, V. G. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of Epiisopiloturine, an imidazole alkaloid isolated from *Pilocarpus microphyllus*. **Journal of Natural Products**, v. 76, p. 1071-1077, 2013.

SINGH, Z. et al. Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Different Disease Pathologies: a Review. **Iranian Journal Public Health**, v. 43, n. 3, p. 7-16, 2014.

SRIVASTAVA, S.; SRIVASTAVA, A. K. Lycopene; chemistry, biosynthesis, metabolism and degradation under various abiotic parameters. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 1, p. 41-53, 2015. doi: 10.1007/s13197-012-0918-2

STAATS, Herman F. et al. A mast cell degranulation screening assay for the identification of novel mast cell activating agents. **MedChemComm**, v. 4, n. 1, p. 88-94, 2013.

STONER, G.; WANG, L. S. Natural products as anti-inflammatory agents. **Obesity, Inflammation and Cancer**, v. 7, p. 341-361, 2013.

TATEMOTO, K. et al. Immunoglobulin E-independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 349, n. 4, p. 1322-1328, 2006.

UCHIDA, M. et al. Novel phenotype in beagle dogs characterized by skin response to compound 48/80 focusing on skin mast cell degranulation. **Experimental Animals**, v. 64, n. 4, p. 333, 2015.

VINEGAR, R.; SCHREIBER, W.; HUGO, R. Biphasic development of carrageenan edema in rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 166, n. 1, p. 96-103, 1968.

YAPING, Z. et al. Anti-inflammatory and anticoagulant activities of lycopene in mice. **Nutrition Research**, v. 23, p. 1591-1595, 2003.

**ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA DA UFPI**



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL**
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil; CEP: 64049-550
Telefone (66) 3215-5734 _e-mail: ceeapi@ufpi.edu.br



Teresina, 24 de Outubro de 2014.

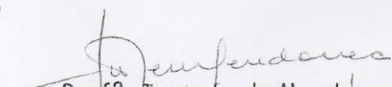
Ilmo.

Prof. Dr. JAND VENES ROLIM MEDEIROS
Departamento: Biotecnologia- CMRV_ Parnaíba /UFPI

Senhor Pesquisador,

Em reunião na presente data (24 de Outubro de 2014), a Comissão de Ética e Experimentação no Uso de Animais em Pesquisa, da Universidade Federal do Piauí, analisou e **Aprovou** no que diz respeito aos aspectos de natureza da ética em experimentação animal, sob o número **068/14**, o projeto de pesquisa intitulado "**Prospecção farmacológica de moléculas biologicamente ativas extraídas de produtos naturais- ênfase no potencial terapêutico**", sob a sua responsabilidade. Informamos que este projeto tem Período de Vigência de Dezembro/2014 à Dezembro/2020, e serão usados 340 Camundongos isogênicos (machos e fêmeas) e 320 Ratos isogênicos (machos e fêmeas). Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEEA/UFPI, o relatório final sobre a pesquisa, (Lei Procedimentos para o Uso Científico de Animais – Lei Nº 11.794, 8 de outubro de 2008).

Atenciosamente,


Prof^a. Ivete L. de Mendonça
Comitê de Ética em Experimentação Animal-UFPI
Coordenadora