

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

ARTHUR CAMPOI PELUCO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO E INDUTOR DE EROs
DE FRUTA-DE-LOBO (*Solanum lycocarpum*)**

UBERLÂNDIA - MG

2022

ARTHUR CAMPOI PELUCO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO E INDUTOR DE EROs
DE FRUTA-DE-LOBO (*Solanum lycocarpum*)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária, Curso de Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II (TCC 2, GMV054).

Orientador: Profa. Dra. Celene Maria de Oliveira Simões Alves

UBERLÂNDIA - MG

2022

ARTHUR CAMPOI PELUCO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO E INDUTOR DE EROs
DE FRUTA-DE-LOBO (*Solanum lycocarpum*)**

**Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado para a obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária
pela Universidade Federal de
Uberlândia (MG) pela banca
examinadora formada por:**

Uberlândia, 19 de agosto de 2022

Prof.^a Dr.^a Celene Maria de Oliveira Simões Alves, UFU/MG (orientador)

Prof. Dr. Disney Oliver Sivieri Junior, UFU/MG (membro titular)

Me. Marcos Paulo Oliveira Almeida, UFU/MG (membro titular)

Agradecimentos

À Deus, por sempre estar do meu lado e me fazer acreditar na minha capacidade de passar por qualquer dificuldade, pois é a fé que guia meu coração há muito tempo.

À Pró-Reitoria de Pesquisa de Pós-Graduação (PROPP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) pelo incentivo e apoio à pesquisa

À Prof.^a Dr.^a Celene Maria de Oliveira Simões Alves por ter aceitado ser minha orientadora e sempre me oferecendo toda ajuda, disponibilidade e paciência comigo.

À Taís Campos por todo auxílio durante os experimentos realizados no laboratório.

À toda minha família por todo apoio, conselhos, e principalmente, por nunca me deixarem desistir.

A todos os moradores da minha casa aqui em Uberlândia, por essa amizade inesquecível vivida por nós durante esses 4 anos.

À toda minha turma de amigos e amigas por todo carinho e apoio em todos os momentos de universitário.

À minha sala (turma 85) maravilhosa, por se manter respeitosa em qualquer circunstância, mas também por sempre me mostrar que a união faz a força.

Em especial para todos que conviveram comigo durante a minha graduação, sem exceções, só peço que nunca esqueçam de mim, porque eu nunca vou esquecer vocês.

RESUMO

Solanum lycocarpum, espécie vegetal do Cerrado brasileiro, é fonte de vários derivados vegetais utilizados em estudos que investigam propriedades farmacológicas e potencial uso terapêutico da referida espécie. O presente estudo teve como objetivo geral averiguar dados na literatura acerca de ações farmacológicas e compostos bioativos identificados em derivados vegetais da espécie *S. lycocarpum*, por meio de revisão bibliográfica sistematizada. Ademais, foram avaliados (i) efeito citotóxico do extrato alcaloide dos frutos de *S. lycocarpum* (EASL); (ii) produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) em células da linhagem *macrophage-like* RAW 264.7, tratadas com o EASL. Células RAW 264.7, previamente tratadas com diferentes concentrações do EASL, foram utilizadas nos ensaios de citotoxicidade e produção de EROs. A citotoxicidade do extrato foi mensurada por meio do ensaio de quantificação da atividade enzimática de Lactato Desidrogenase (LDH) nos sobrenadantes de cultura de células RAW 264.7; a produção de EROs foi determinada por meio do tratamento das células com o reagente 2',7'-diclorofluoresceína diacetato (DCFH-DA). A revisão bibliográfica mostrou que a referida espécie contém compostos bioativos, especialmente, glicoalcaloides (Solasodina, Solasonina, Solamargina), associados a importantes ações farmacológicas, dentre elas, antimicrobianas. Os ensaios experimentais sugerem que o EASL (i) não é citotóxico para células RAW 264.7; (ii) parece inibir a atividade da enzima LDH; (iii) não induz produção de EROs em células RAW 264.7. Em conjunto, estes dados indicam que o EASL apresenta potencial anti-inflamatório.

Palavras-chave: *Solanum Lycocarpum*

ABSTRACT

Solanum lycocarpum, a plant species from the Brazilian Cerrado, is the source of several plant derivatives used in studies that investigate the pharmacological properties and potential therapeutic use of that species. The present study had the general objective of investigating data in the literature about pharmacological actions and bioactive compounds identified in plant derivatives of the species *S. lycocarpum*, through a systematic bibliographical review. Furthermore, (i) cytotoxic effect of the alkaloid extract of *S. lycocarpum* fruits (EASL); (ii) production of reactive oxygen species (ROS) in cells of the macrophage-like lineage RAW 264.7, treated with EASL. RAW 264.7 cells, previously treated with different concentrations of EASL, were used in the cytotoxicity and ROS production assays. The cytotoxicity of the extract was measured through the quantification assay of the enzymatic activity of Lactate Dehydrogenase (LDH) in the supernatants of RAW 264.7 cell culture; ROS production was determined by treating the cells with the reagent 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA). The bibliographic review showed that this species contains bioactive compounds, especially glycoalkaloids (Solasodine, Solasonine, Solamargine), associated with important pharmacological actions, among them, antimicrobial. Experimental assays suggest that EASL (i) is not cytotoxic to RAW 264.7 cells; (ii) appears to inhibit LDH enzyme activity; (iii) does not induce ROS production in RAW 264.7 cells. Taken together, these data indicate that EASL has anti-inflammatory potential.

Keywords: *Solanum Lycocarpum*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	8
2 JUSTIFICATIVA.....	9
3 OBJETIVOS.....	9
3.1 Objetivo Geral	9
3.2 Objetivos Específicos.....	10
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	10
4.1 Revisão Bibliográfica	10
4.1.1 Tipo de estudo.....	10
4.1.2 Bases de dados consultadas e estratégias de busca.....	10
4.1.3 Critérios de inclusão e procedimentos da revisão	10
4.2 Avaliação da Citotoxicidade da <i>Solanum lycocarpum</i>.....	11
4.2.1 Local de execução	11
4.2.2 Material vegetal e obtenção do extrato alcaloide da <i>Solanum Lycocarpum</i>	11
4.2.3 Cultura de células <i>macrophage-like</i> RAW 264.7	11
4.2.4 Ensaio de citotoxicidade: Lactato Desidrogenase.....	12
4.2.5 Ensaio para Determinação de espécies reativas de oxigênio (EROs)	13
4.2.6 Análise estatística	14
5 RESULTADOS.....	14
5.1 Revisão Bibliográfica	14
5.2 Citotoxicidade da <i>Solanum lycocarpum</i>	37
5.3 <i>Solanum lycocarpum</i> e produção de EROs.....	38
6 DISCUSSÃO	40
7 CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A família *Solanaceae*, dentre em 98 gêneros e 8000 espécies, destaca-se o gênero *Solanum* como o mais representativo, contendo metade dessas espécies (LIMA et al., 2014). Esse gênero é encontrado em todos os continentes de climas temperados e tropicais, contudo, tem sua maior diversidade de clados e espécies na região sul-americana tropical, a qual é considerada a região nativa do gênero *Solanum* (DUPIN et al., 2017).

Na América do Sul, o Brasil possui a maior diversidade de todos os grupos *Solanum* (KNAPP et al., 2015), variando de espécies espinhosas a não-espinhosas. Algumas pesquisas recentes no país obtiveram melhor compreensão da variação e distribuição do gênero (ZAPPI, D. C. et al., 2015); (FILARDI, F. L. R. et al., 2020), contudo não cessa o surgimento de novos táxons no Brasil, até mesmo na região urbana, como o Sudeste (GIACOMIN et al., 2014); (AGRA et al., 2016); (GOUVÊA et al., 2016); (STEHMANN et al., 2016).

A espécie *Solanum lycocarpum*, popularmente conhecida como “lobeira”, é encontrada principalmente no bioma Cerrado brasileiro e possui grande importância ecológica para as populações de lobo-guará. Tal espécie é uma árvore de pequeno porte que aparece em vários habitats; sua pubescência foliar de coloração verde acinzentada é composta por densos tricomas estrelados e glandulares e apresenta alta maciez (APARECIDA et al., 2018). O fruto, conhecido como fruta-do-lobo, lobeira, guarambá ou jurubebão possui sabor doce, é altamente aromático e tem polpa amarelada (CLERICI et al., 2011). Quimicamente, a *S. lycocarpum* possui vários alcaloides e compostos formados por fenóis com grande variedade de atividades biológicas (PEREIRA et al., 2016). Além disto, contém compostos orgânicos voláteis, que além de conferirem sabor ao fruto, estão relacionados a atividades farmacológicas (DEMBITSKY et al., 2011).

Preparações do fruto-do-lobo têm sido frequentemente utilizadas na medicina popular por comunidades da área do Cerrado brasileiro para o tratamento de doenças, dentre elas, diabetes, obesidade e hipercolesterolemia (CRUZ, 1982). Além disso, também existem dados da literatura sugerindo efeitos sedativo, diurético, antiepilético e antiespasmódico (CRUZ, 1982); (CORRÊA, 1984). Ademais, há estudos de preparações do fruto-do-lobo que apresentam atividades antileishmania, anticancerígena e citotóxicas (ANDRADE et al., 2016); (LEZAMA-DÁVILA et al., 2016); (TIOSSI et al., 2014). Quando se esmaga os frutos não maduros da *S. lycocarpum*, em solução aquosa, obtém-se uma goma branca denominado polvilho da lobeira que é comercializada para

tratamento do diabetes e de úlceras (ORTENCIO,1994). Estudos também indicam ações anti-inflamatória (LIN et al., 1995), anti-hepatotóxica (GRACE et al., 1996) e hipotensora (IBARROLA et al., 2000), além de reduzir reações alérgicas e liberação de histamina (KIM et al., 1998).

Diante do exposto, nota-se que estudos utilizando derivados vegetais da *S. lycocarpum* têm apontado ações benéficas desta espécie, relacionadas a ações farmacológicas. Nesse sentido, o objetivo geral deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre dados disponíveis acerca do potencial terapêutico e os compostos bioativos da *S. lycocarpum*, como uma estratégia para orientação de investigações futuras utilizando a referida espécie. Além disso, foi proposto avaliarmos a sua citotoxicidade em modelo experimental *in vitro*, utilizando células RAW 264.7.

2 JUSTIFICATIVA

Solanum lycocarpum é uma espécie vegetal encontrada no Cerrado brasileiro com ampla utilização na medicina popular para fins terapêuticos em diferentes enfermidades. Desta maneira, apesar de haver vários estudos na literatura acerca da referida espécie, ainda existe amplo leque de investigações que podem ser realizadas a fim de se estabelecer as possíveis propriedades farmacológicas de *S. lycocarpum* e validar cientificamente o seu uso popular. Desta maneira, a revisão bibliográfica realizada neste trabalho possibilitou maior conhecimento sobre os estudos da literatura sobre a referida espécie, realizados até o presente momento, suas propriedades terapêuticas e seus compostos bioativos. Ademais, a utilização do extrato alcaloide do fruto de *S. lycocarpum* (EASL) para investigação acerca de sua citotoxicidade e do potencial em induzir a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) modelo de estudo experimental *in vitro*, forneceu dados importantes para o planejamento de estudos futuros.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar revisão da literatura sobre propriedades farmacológicas da espécie vegetal *S. lycocarpum* e investigar seus potenciais citotóxico e indutor de EROs.

3.2 Objetivos Específicos

1. Revisar sistematicamente os dados disponíveis na literatura sobre o potencial terapêutico e compostos bioativos da espécie *S. lycocarpum*.
2. Determinar a citotoxicidade do extrato alcaloide de fruto-do-lobo, por meio de ensaio para quantificar a atividade da enzima lactato desidrogenase (LDH).
3. Avaliar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em células da linhagem *macrophage-like* RAW 264.7 tratadas com extrato alcaloide de *S. lycocarpum*.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Revisão Bibliográfica

4.1.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática de literatura baseada em artigos que avaliaram o potencial terapêutico de derivados vegetais da espécie *Solanum lycocarpum*, bem como o perfil de compostos bioativos encontrados na referida espécie.

4.1.2 Bases de dados consultadas e estratégias de busca

Os artigos científicos foram selecionados em três bases de dados: PubMed, *Web of Science* e Scielo, além de referências bibliográficas citadas nos artigos incluídos no estudo. A palavra-chave utilizada foi *Solanum lycocarpum*.

4.1.3 Critérios de inclusão e procedimentos da revisão

Foram incluídos artigos científicos originais, que investigaram o potencial terapêutico de derivados vegetais da *Solanum lycocarpum*, publicados entre janeiro/2010 e dezembro/2020, nos idiomas inglês e português. A primeira triagem dos artigos foi baseada nos títulos e resumos. Em seguida, os artigos foram lidos e aqueles não relacionados à proposta da revisão foram excluídos. Na última etapa da análise dos artigos, as principais informações de cada artigo foram sintetizadas em uma tabela para posterior análise crítica.

4.2 Avaliação da Citotoxicidade da *Solanum lycocarpum*

4.2.1 Local de execução

Os experimentos foram realizados nos Laboratórios de: Farmacologia Geral e Farmacologia de Produtos Naturais do Departamento de Farmacologia (DEFAR); Biofísica do Departamento de Biofísica (DBIOF); Imunofisiologia da Reprodução do Departamento de Biologia Celular, Histologia e Embriologia (DBHEM), no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia.

4.2.2 Material vegetal e obtenção do extrato alcaloide da *Solanum lycocarpum*

O extrato alcaloide da *Solanum lycocarpum* (EASL) foi preparado de acordo com metodologia descrita por Miranda et al (2013). Dez frutos coletados em Moema, Minas Gerais, foram lavados em água corrente e os frutos inteiros (casca, polpa e sementes) foram triturados em triturador de frutas. Em seguida, o material obtido foi colocado em estufa à temperatura de 50°C por 72 horas para completa secagem. O material triturado e seco foi misturado com ácido clorídrico (HCl) 0,2 mol/L *overnight* (18 horas) e, posteriormente, a mistura foi duplamente filtrada em algodão e papel de filtro. Ao extrato filtrado foi adicionada solução hidróxido de sódio (NaOH) 6 mol/L para a titulação do pH igual a 12. Após a precipitação, o extrato alcaloide foi centrifugado e o sobrenadante foi removido, enquanto o sedimento foi ressuspensão em etanol. Posteriormente, a fração solúvel em etanol foi colocada em rotaevaporador a 50°C e 42 rpm. O extrato obtido foi congelado a - 20°C e, em seguida, liofilizado para a obtenção do extrato alcaloide da *S. lycocarpum*.

4.2.3 Cultura de células *macrophage-like* RAW 264.7

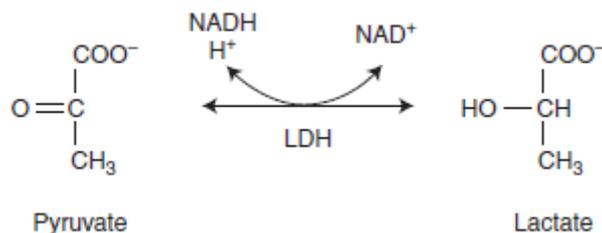
Foram utilizados macrófagos murinos da linhagem *macrophage-like* RAW 264.7, habitualmente armazenados em tanque de nitrogênio líquido. No momento do uso, as células foram descongeladas à temperatura ambiente e adicionadas a tubo falcon com 10 mL de meio RPMI 1640 incompleto (não adicionado de SFB, soro fetal bovino). Em seguida, as células foram centrifugadas por 5 minutos, 1000.g, 4°C. O sobrenadante foi descartado e as células sedimentadas foram ressuspensas em 5 mL de meio RPMI 1640

contendo SFB a 5% (meio completo, RPMI-SFB; Cultilab, Campinas, Brasil) inativado a 56°C por 30 minutos e suplementado com 25 mM de HEPES, 2 mM de L-glutamina, 3 mM de bicarbonato de sódio e antibióticos (penicilina G a 100 U/mL e estreptomicina a 100 µg; Sigma Chemical Co., St Louis, MO, EUA). Em seguida, as células foram cultivadas em frascos de 25 cm² ou 75 cm² e incubadas em atmosfera úmida de 5% de CO₂ a 37°C. A manutenção foi feita por passagens seriadas, utilizando-se *cell scraper*, a cada dois dias com a troca do meio RPMI-SFB.

4.2.4 Ensaio de citotoxicidade: Lactato Desidrogenase

A toxicidade do EASL em células RAW 264.7 foi avaliada pela determinação da atividade da enzima lactato desidrogenase (LDH) em sobrenadantes de cultura (LUCISANO-VALIM et al., 2002). Células RAW 264.7 foram cultivadas em placas de 96 poços (5x10⁴ células/100 µL/poço) em atmosfera úmida de 5% de CO₂ a 37°C, por 18 horas. Em seguida, os sobrenadantes de cultura foram removidos, as células foram lavadas com solução salina tamponada com fosfato (PBS), pH 7,1 e tratadas com diferentes concentrações do EASL (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95 µg/mL) e incubadas a 37°C e 5% de CO₂, por 22 horas. A liberação basal de LDH foi determinada em sobrenadantes de células tratadas apenas com meio de cultura (RPMI-SFB 5%) (grupo controle negativo; viabilidade celular 100%). Após o período de tratamento, as células cultivadas em microplacas foram centrifugadas a 250 g, 22°C, 10 min (centrífuga Eppendorf 5430R). Os sobrenadantes livres de células foram coletados de poços independentes, em octuplicatas, e armazenados em freezer a -80°C. A atividade da enzima LDH liberada nos sobrenadantes foi quantificada usando-se um kit comercial para diagnóstico, seguindo-se as instruções do fabricante (LDH Liquiform, Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Brasil) e expressa em U/L.

Figura 1: Reação catalisada pela enzima lactato desidrogenase. A enzima LDH catalisa a redução do piruvato a lactato, utilizando a coenzima NADH como doador de equivalentes redutores. No ensaio enzimático, a atividade da enzima é quantificada indiretamente por meio da redução da absorbância do NADH em comprimento de onda (λ) igual a 340 nm.



Fonte: <http://cshprotocols.cshlp.org/>, 2018.

4.2.5 Ensaio para Determinação de espécies reativas de oxigênio (EROs)

Células RAW 264.7 foram cultivadas em placas de 96 poços (5×10^4 células/100 μ L/poço) em atmosfera úmida de 5% de CO₂ a 37°C, por 18 horas. Em seguida, os sobrenadantes de cultura foram removidos, as células foram lavadas com solução salina tamponada com fosfato (PBS), pH 7,1 e tratadas com diferentes concentrações do EASL (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95 μ g/mL) e incubadas a 37°C e 5% de CO₂, por, aproximadamente 24 ± 2 horas. Células tratadas apenas com o meio de cultura foram utilizadas para a determinação da produção basal de EROs (autofluorescência) e como controle positivo da reação de detecção de EROs, como descrito a seguir. Após o período de tratamento, o meio de cultura foi removido das células não tratadas com o EASL e a estas células foi adicionado peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a 3,5%, como estímulo para a produção de EROs, e as células foram incubadas a 37°C e 5% CO₂, por 45 min. Após essa incubação, o H₂O₂ e o meio de cultura foram removidos de todas as células, seguido da adição do reagente 2',7'-diclorofluoresceína diacetato (DCFH-DA) (Sigma-Aldrich, código: 4991-99-0) 10 μ M. O DCFH-DA é um composto estável não fluorescente lipofílico que facilmente atravessa a membrana das células. Dentro da célula, esterases citoplasmáticas desacetilam o DCFH-DA para formar 2',7'-diclorofluoresceína (DCFH). O produto DCFH é hidrossolúvel e fica restrito ao citoplasma. Espécies reativas de oxigênio geradas durante a explosão respiratória oxidam o DCFH a 2',7'-diclorofluoresceína oxidada (DCFoxi), que possui fluorescência verde, com emissão de luz em comprimento de onda (λ) na faixa de 510 - 530 nm. A fluorescência verde

produzida pela formação de DCFoxi é proporcional à capacidade oxidativa da célula e, portanto, à quantidade de EROs produzida. Desta forma, a intensidade da fluorescência intracelular se torna uma medida indireta dos metabólitos oxidativos produzidos pelas células sob tratamento do EASL ou com H₂O₂ (BASS et al., 1983). A intensidade de fluorescência determinada em células tratadas apenas com o meio de cultura e não tratadas com DCFH-DA corresponde à autofluorescência e o valor médio de autofluorescência foi subtraído das demais determinações.

4.2.6 Análise estatística

Para os cálculos estatísticos e confecção dos gráficos foi utilizado o programa GraphPad Prism versão 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, EUA). Os dados foram expressos como a média \pm S.E.M (erro padrão da média). O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar se as variáveis exibiam ou não distribuição normal. No ensaio enzimático de LDH, os dados não apresentaram distribuição normal; assim, a comparação dos dados obtidos foi analisada pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn. No ensaio para quantificação de EROs, os dados seguiram distribuição normal e foram comparados utilizando-se o teste ANOVA de uma via, seguido pelo pós-teste de Bonferroni para comparações múltiplas.

5 RESULTADOS

5.1 Revisão Bibliográfica

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science. Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 38 artigos de interesse para esta pesquisa. Após leitura completa dos referidos artigos, os dados de maior relevância para compreensão e comparação entre os estudos avaliados foram sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1: Dados coletados em artigos científicos.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
1	MIRANDA et al., 2013	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato alcalóide dos frutos	NO e IFN-c	BENENCIA et al., 2000 Com adaptações	O extrato alcaloide dos frutos de <i>S. lycocarpum</i> exibiu um efeito imunomodulador em camundongos infectados com <i>S. Mansoni</i> .
2	FERREIRA et al., 2003	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato etanólico e fração alcalóide	Solasodina e glicoalcaloides esteróides	MALONE 1977; HENDERSHOT E FORSAITH 1959; JANSENTA., et al 1963 modificado por GROTTTO E SULMAN 1967; CARLINI E BURGO 1979; ZANINI et al., 1992; FERRÁNDIZ E ALCARAZ 1991; SOKAL E ROHFL 1981	Esteróide alcaloides podem ser responsáveis pela ação antioedematogênica obtida pela ação do extrato de etanol bruto junto da fração alcaloide de frutos de <i>S. lycocarpum</i>
3	MARTIS et al., 2015	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato etanólico bruto (96%)	Glicoalcaloides, solamargina, solasonine	ALMEIDA E ROCCA 1995; SOUSA E POIARES DA SILVA 1999; KEYSTER 1983	Os extratos etanólicos e os glicoalcaloides mostraram atividade contra Giardia, porém a mistura dos glicoalcaloides agiu de forma mais ativa quando utilizados

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
							individualmente. Além disso, não houve toxicidade para as células dos macrófagos
4	RODRIGUES et al., 2012	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato alcalóide	Glicoalcalóides, solamargina, solasonine	XIAO et al., 2007; MICHAELS E PRATA 1968; KNOBLOCH et al., 2006; MAGALHÃES et al., 2009	A junção do extrato alcalóide com solamargina, solasonine e glicoalcalóides, reduziram o desenvolvimento dos ovos produzidos pelos vermes adultos, o que demonstrou uma atividade esquistossomicida promissora.
5	GUIMARÃES et al., 2021	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato hidroalcolico	Mio-inositol e α -tocoferol		O extrato hidroalcolico promoveu a regulação de diabetes, em casos com níveis moderados de glicemia, diminuindo esta e exercendo um efeito protetor sobre as ilhotas pancreáticas

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
6	PEREIRA et al., 2014	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto verde	Extrato dos frutos verdes	Metanol, Diclorometano, Aceto de etila, Frações hidrometanólicas	CHANGBUNJONG et al., 2010; CHOWDHURY et al., 2008	Com intuito de avaliar a atividade larvicida dos extratos contra larvas de terceiro e quarto estágios de <i>C. quinquefasciatus</i> , o que indicou efeito positivo sobre este devido aos compostos bioativos identificados em concentrações variadas de mg/L
7	SCHWARZ et al., 2007	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos verdes	Extrato etanólico	Glicoalcalóides, Solamargina, solasonina	MAHATO et al., 1980; FUKUHARA E KUBO 1991; WANYONYI et al., 2002; BROWN et al., 1994 com modificações;	Nesse estudo os compostos bioativos foram isolados com o intuito de observar sua ação sobre a gestação em ratas com prenhez. Contudo, não houve alterações na gestação, além de ocasionar leve toxicidade materna e leve efeito fetotóxico, caso o fruto for ingerido como alimento fonte durante o período de gestação

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
8	SPINOSA et al., 2003	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato etanólico	Glicoalcaloides em geral	STEVENS E GALLO., 1989	Observando o consume a longo prazo do fruto em ratos adultos (fêmeas e machos), com intenção de determinar seus possíveis efeitos tóxicos. A partir dos resultados, houve diferença nestes em relação ao sexo do animal, pois apenas ratas apresentaram diminuição no peso do fígado e do corno uterino.
9	MIRANDA et al., 2013	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato alcalóide e cromatografia em gel de sílica	Extrato alcaloide, Solamargina e Solasonina	BERMAN 2003; MURRAY et al., 2005; GUERIN et al., 2002; LORENZI 2008; DIETZ 1984	Em junção equimolar dos glicoalcaloides juntamente do extrato alcaloide,exibiu uma atividade leishmanicida contra formas promastigotas de <i>L.amazonensis</i> . Comparando a atividade leishmanicida com a citotóxica,as amostras da mistura quando a solasonina era inativa, a citotoxicidade era menor.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
10	MUNARI et al., 2014	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato etanólico	Solamargina e solasonina	MACGREGOR et al., 1980; MARUO et al., 2003; SOARES-MOTA et al., 2010; CHACON et al., 2002; HANAUSEK et al., 2001;	Os resultados obtidos demonstraram que não houve genotoxicidade no teste de micronúcleo de camundongo utilizando o extrato glicoalcalóide. Quando utilizado o extrato juntamente de MMS, os danos ao DNA foram significativamente reduzidos comparados ao uso único de MMS
11	MORAIS et al., 2015	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto maduro	Extrato etanólico	Diclorometano e acetato de etila	MARTINS et al., 2013; SAKAKIBARA et al., 2003; DUARTE ALMEIDA et al., 2011; SATO et al 2011; MIRANDA et al 2013; GOHAR et al., 2008; AL FATIMI et al.,2007; JIMOH et al., 2010; BONTEMPO et al., 2013	A atividade antioxidante eliminando o radical 1,1-diphenyl-2-Picrylhydrazyl, foi mais efetiva utilizando os compostos bioativos do que fármacos comerciais. Além disso, o extrato etanólico também respondeu,seletivamente,contra a atividade bacteriana de gram+. Por fim as frações dos compostos exibiram baixa toxicidade no experimento.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
12	CHANG et al., 2002	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Fruto por completo	Não houve citação de nenhum composto	GLEICH e FROHBERG, 1977; KATO et al., 1979; KHERA, 1984; MASON e KANG, 1994; TUCHMANN-DUPLESIS, 1972; LEMONICA, 1996; KAVLOCK et al., 1982	Neste estudo, foram avaliados os efeitos tóxicos da lobeira durante o período de fotogênese em ratas. Ao fim,houve diminuição dos pesos da placenta das ratas, e também dos órgãos fetais, como pulmão e rins. O que concluiu um efeito fetotóxico desta planta.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
13	BERNARDI et al., 2005	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato etanólico	Glicoalcalóides esteroidais, Solamargina e solasodina (16-desidropregnenolona)	REEVES et al., 1993; BEACH, 1967; BITRAN e HULL, 1987; MALMNAS, 1973; AGMO, 1987; FELÍCIO et al., 1996;	Podemos supor que os glicoalcalóides esteróidais, solamargine e solasodine, presentes na fruta, são degradados, uma vez no interior do organismo, ao alcalóide esteróide solasodina, que pode penetrar, por simples difusão, na placenta e / ou na barreiras hematoencefálicas e impactando os fetos. Finalmente, o fruto de <i>S. lycocarpum</i> pode atuar como fitohormônios, promovendo talvez alguns alterações neurais que na idade adulta podem prejudicar o comportamento sexual da fêmea experimental sem prejudicar a fertilidade, sexualidade e a síntese de hormônios.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
14	FARINA et al., 2010	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Farinha do fruto, produzida pelo extrato aquoso	O artigo em questão não separou os compostos bioativos da farinha	NOONAN e BANKS, 2000; PEREZ et al., 2006; NANDINI et al., 2003; GRASSELLI et al., 2001; KUMAR et al., 2008; VENKATESH et al., 2008; DALL'AGNOL e VON POSER, 2000; PROSKY, 2000; RODRÍGUEZ-MORÁN et al., 1998; LUND et al., 1989; ELLIS et al., 1995; JOHANSEN e KNUDSEN, 1994; CHERBUT et al., 1994	Houve redução da glicose plasmática após o tratamento de ratos diabéticos com farinha de <i>Solanum lycocarpum</i> rica em fibras. Houve redução no nível de glicose sérica, ingestão de água, comida, excreção urinária e concentração de sódio na urina em ratos diabéticos tratados com farinha em comparação com ratos diabéticos não tratados. Além disso, os tratados não mostraram sinais de hipertrofia renal, ao contrário dos não tratados.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
15	TAVARES et al., 2011	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato hidroalcoólico	Flavonóides, foifenóis e alcaloides esteroidais	KATO et al., 2006; SOFUNI et al., 2003; VANNIER et al., 1994; MACGREGOR et al., 1987; WATERS et al., 1990;	Os resultados mostraram que não apenas SL não exerceu efeito mutagênico, mas também reduziu significativamente a frequência de aberrações cromossômicas induzidas por DXR em células V79 e micronúcleos em camundongos Swiss nas doses testadas.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
16	MORAIS et al., 2015	<i>Solanum lycocarpum</i>	Folhas	Extrato etanólico	Apigenina e kaempferol (flavonoides) presentes nas frações de diclorometano e acetato de etila, respectivamente	MORAIS et al., 2014; SALATINO et al., 2011; ARAÚJO et al., 2013; BURDA e OLESZEK, 2001; FINNEY, 1980; TWENTYMAN e LUSCOMBE, 1987; WAYNE, 2006; TORRES et al., 2010; VELO e WILLOUGHBY, 1974; LEVY, 1969;	A atividade antioxidante foi significativamente mais pronunciada para as frações de diclorometano, acetato de etila e hidroetanol do que para o antioxidante comercial 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol. As frações hexano e diclorometano foram mais ativas contra as bactérias testadas. A fração hidroetanol exibiu atividade anti-inflamatória significativa nas doses de 75 e 150 mg / kg, na fase tardia da inflamação. No entanto, o efeito antiedematogênico da dose mais elevada da fração de acetato de etila (150 mg / kg) foi mais pronunciado. A fração acetato de etila também apresentou efeito menos citotóxico do que o extrato etanólico e as demais frações.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
17	ANTUNES et al., 2021	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato vegetal bruto	Polifenol oxidases (PPO)	TEREFE et al., 2015; BRADFORD, 1976; GARCIA et al., 2018; ANTUNES et al., 2019;	<p>Os resultados evidenciaram que o extrato que forneceu o biossensor com melhor desempenho analítico foi de frutas imaturas, e o volume do extrato de 100 µL e pH neutro forneceu a melhor detecção da sonda fenólica aqui usada (ou seja, catecol). Além disso, o biossensor foi capaz de quantificar o paracetamol em uma faixa linear de 50 a 300 µM, apresentando LoD e LoQ de 3 µM e 10 µM, respectivamente.</p> <p>Em conclusão, o biossensor aqui desenvolvido pode ser uma alternativa de baixo custo para a determinação de paracetamol em formulações farmacêuticas.</p>

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
18	PEREZ et al., 2006	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato do fruto	Alcaloides esteroidais	MARUO et al., 2003; PEREZ et al., 2002; SPILLER, 1994; OLIVEIRA et al., 2003; EIRIZIK et al., 1994; PESCHEK et al., 2000; PRINCE et al., 1998; FERRANDO et al., 1999; VIEIRA et al., 2003; SA et al., 2000; PETERS et al., 2001; CHANG et al., 2002; SCHARWZ et al., 2005;	O extrato reduziu a glicemia para 92,4mg / dl em ratos diabéticos induzidos por aloxana (230,5mg / dl). Houve investigação no potencial do SL como antioxidante (reduziu em 27% a geração de nitrato em animais diabéticos). Os resultados também demonstraram que o SL não é ulcerogênico e restaurou a hemoglobina e o hematócrito aos valores normais em animais diabéticos.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
19	PASCOAL et al., 2013	<i>Solanum lycocarpum</i>	Polpa do fruto	Extrato de amido da polpa	Polissacarídeos e o anômero α da d-glicose	FERNANDES et al., 2011; AACC Method, 2000; FOSTER, 1995; HUGGINS, 1942; NARA e KOMIY, 1983; GRANT et al., 1997;	<p>A espectroscopia de FT-IR mostrou picos característicos de polissacarídeos e a análise de RMN confirmou a presença do anômero α da d-glicose.</p> <p>O amido de <i>S. lycocarpum</i> foi caracterizado por alto valor de viscosidade intrínseca e peso molecular estimado em torno de 645,69 kDa. Além disso, esse amido foi classificado como amido do tipo B e com alto teor de amilose, apresentando 34,66% de amilose e 38% de cristalinidade. Esses resultados tornam o fruto de <i>S. lycocarpum</i> uma fonte promissora de amido para aplicações biotecnológicas.</p>
20	MUNARI et al., 2014	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato etanólico	Solamargina e Solasonina	TIOSSI et al., 2012; ROEHN et al., 1991;	Os compostos bioativos, juntamente do extrato glicoalcaloide demonstraram atividade antiproliferativa contra as linhas de células tumorais testadas e foram mais eficazes contra a linha de células HepG2.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
21	DALL'AGNOLL e VON POSER., 2000	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto verde e "polvilho-de-lobeira"	Extrato etanólico	Solasodina	HARBONE, 1984; CÉSAR, 1993; REIS et al., 1996; MOTIDOME et al., 1970; KERBER et al., 1993; REIS et al., 1997; SILVERMAN, 1989; SPILLER, 1994; LAIRON, 1996; HARA et al., 1998; JIMENEZ et al., 1998; HOSPERS et al., 1994; HEIJNEM et al., 1995; KASAOKA et al., 1997; SUDHEESH et al., 1997; EJOH et al., 1996; IYER et al., 1992;	Pode-se concluir que a atividade do 'Polvilho de lobeira' pode estar relacionado com o conteúdo de polissacarídeos. Logo, envolvendo ação no esvaziamento gástrico, liberação de hormônios gastrointestinais e atividade hipocolesterolêmica
22	MARUO et al., 2003	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato alcaloide	Solasodina, Solamargina, Solsonina	MANSON et al., 1989; WILSON, 1965; STAPLES e SCHENELL, 1964; ALIVERTI et al., 1979;	Os resultados indicaram que o consumo de <i>S. lycocarpum</i> a 3% na dieta durante a gravidez causa leves efeitos toxicológicos.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
23	OLIVEIRA et al., 2003	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos verdes	Extrato de amido da polpa	Não houve citação de composto bioativo	KOLATA, 1979; MURPHY et al., 2000; BRAGANÇA, 1996; CRUZ, 1982; OLIVEIRA e SAITO, 1987/1989; DALL'AGNOL E VON POSER, 2000; TOMODA et al., 1986; SPILLER, 1994; REIS et al., 2000; BAKER et al., 1989; FRIEDMAN et al., 1996; BERGES e ALINK, 1980; CLARINGBOLD et al., 1984.	Os resultados do estudo não fornecem evidências de um efeito hipoglicêmico associado à fração polissacarídica de <i>S. lycocarpum</i> em camundongos normais ou hiperglicêmicos.
24	PETERS et al., 2001	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato etanólico	3beta-acetoxipregna-5,16-dien-20-ona obtida a partir da solamargina e da solasonina	MANSON et al., 1994; FORCELLEDO et al., 1981; ORTIZ et al., 1989; CROXATTO et al., 1979; FERNÁNDEZ et al., 1987	Concluiu-se que a administração de lobeira não causou toxicidade materna, alteração do transporte pré-embriônico ou redução do número de blastocistos expandidos.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
25	MARTINS et al., 2015	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato etanólico	Glicoalcaloides, solasonina, solamargina	ALMEIDA e ROCCA, 1995; MARTINS, 2013; CÔRREA, 1984; MIRANDA et al., 2012; SOUSA e POIARES-DASILVA, 1999; KEISTER, 1983; DENIZOT e LANG, 1986	Os resultados foram positivos quanto ao potencial anti-giardia da junção solasonina e solamargina, em efeito sinérgico
26	MORAIS et al., 2020	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato etanólico	Glicoalcalóides esteroidais, aglicona, peiminina, solasodina, derivados de ácido di- e tri-O-cafeoilquínico, derivados de ácido O-coumaroil cafeoilquínico, N1, N10-bis- (di-hidrocafeoil) espermidina, di-O-hexosídeo e ácido hexônico.	ZIELINSKI et al., 2014; ARAÚJO et al., 2013; BRAND-WILLIAMS et al., 1995; BURDA e OLESZEK'S, 2001; LEVY, 1969; SADEGHI et al., 2011; KOSTER et al., 1959; HUNSKAAR e HOLE, 1987; SULAIMAN et al., 2008; MUHAMMAD et al., 2012;	Os resultados demonstraram que o fruto exibiu atividades antioxidante, anti-inflamatória e antinociceptiva

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
27	PEREIRA et al., 2020	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato de amido da polpa	Não houve citação de composto bioativo	CLERICI et al., 2011; AOAC,2006; BLIGH e DYER, 1959; GOÑI et al., 1996; SOUSA et al., 2015; ZHAO et al., 2006; DA SILVA et al., 2014	Observou-se pelos resultados, o crescimento das cepas probióticas dos gêneros Lactobacillus e Bifidobacteriu, testadas. Além de ocorrer produção de AGCC, principalmente acetato.
28	FURTADO et al., 2021	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato etanólico	Solamargina		Os resultados sugeriram que a solamargina pode ser considerada um candidato promissor na terapia do câncer, sem efeitos tóxicos aparentes.
29	NAKAMURA et al., 2008	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto	Extrato metanólico	liconosídeos Ia, Ib, II, III e IV, lobofrutosídeo, solamargina, robeneosídeo A e B, solasonina, 12-hidroxisolasonina	MARKHAM et al., 1978; FUCHS e SPITELLER, 1996; MORIKAWA et al., 2007; YOSHIKAWA et al., 2007; ONO et al., 2006; ANDO et al., 1999; AGRAWAL et al., 1985;	O estudo buscou isolar os compostos químicos a partir de um medicamento natural brasileiro, “fruta de lobo” (o fruto de <i>Solanum lycocarpum</i> St. Hil.). As estruturas químicas desses compostos foram elucidados com base na análise de evidências químicas e físico-químicas

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
30	SCHWARZ et al., 2005	<i>Solanum lycocarpum</i>	Fruto verde	Frutos verdes moídos e armazenados a 20 °C	Solamargina, solasonina e solasodina	BROWN et al., 1994; BITRAN e HULL, 1987; MALMNAS, 1973; AGNMO, 1997; BEACH, 1967; LEONARD, 1982; RODDICK et al., 2001; KUSANO et al., 1987; OSOSKI e KENNELLY, 2003; MARUO et al., 2003; MCCLUSKY e NAFTOLIN, 1981; RENNER et al., 1987; EHRHARDT e MEYER-BAHLBURG, 1981	Observou-se pelo estudo que o fruto pode atuar como fitohormônios, promovendo algumas alterações neurais, as quais na idade adulta podem prejudicar o comportamento sexual da fêmea experimental sem prejudicar a fertilidade, sexualidade e a síntese de hormônios.
31	VIEIRA et al., 2010	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato etanólico	Solamargina, solasonina, solasodina, flavanóides e taninos	SCHMID, 1993	Os resultados indicaram que, o extrato etanólico da fruta de <i>S. lycocarpum</i> não apresentou efeito genotóxico na medula óssea de camundongos, porém as ações citotóxicas e antigenotóxica foram evidenciadas em todas as doses testadas.

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
32	ANDRADE et al., 2016	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato hidroalcoólico	Solasonina, solamargina, flavanóides e polifenóis	TAVARES et al., 2011; FRANKEN et al., 2006; FENECH, 2000; EASTMOOND e TUCKER, 1989; SINGH et al., 1988; BURLINSON et al., 2007; WATERS et al., 1990	O fruto não demonstrou efeito genotóxico e exibiu atividade quimiopreventiva contra danos genômicos e cromossômicos induzidos por MMS.
33	ANGOLINI et al., 2021	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Fruto	Extrato hidroalcoólico e extrato etanólico	Compostos alcalóides e fenólicos totais	OLIVEIRA JR. Et al., 2004; YANG et al., 2014; LUTZ, 2008; BENTES e MERCADANTE, 2014; PEREIRA et al., 2018; HAMPSCH-WOODILL e PRIOR, 2001; CORDOVÉS et al., 2004	Os dados mostram que a fruta-do-lobo pode apresentar diferentes composições químicas devido ao seu estágio de maturação, o que indica qual o melhor momento na utilização de seus extratos com maior teor de compostos alcalóides, sendo nesse caso, buscar controle da glicemia por exemplo

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
34	VIREQUE et al., 2000	<i>Solanum Lycocarpum</i>	Fruto	Extrato aquos obtido através do pó do fruto	Solamargina, solasonina, 3b-acetoxipregna-5, 16-dien-20-ona, alcalóides, flavonóides, esteróides e taninos	GUERRA et al., 1997; PETERS et al., 1997; MORAES, 1994; GLANTZ, 1992	Os resultados sugerem um efeito tóxico de <i>S. lycocarpum</i> no sistema reprodutor masculino de camundongos suíços, com possível atividade antiandrogênica. Porém não houve atividade de antifertilidade aparente em ratos nas doses administradas.
35	LEZAMA-DÁVILA et al., 2016	<i>Solanum Lycocarpum</i>	Fruto	Extrato alcalóide	Solamargina e solasonina	TIOSSI et al., 2012; MIRANDA et al., 2014; KAPADIA et al., 2012; LEZAMA-DÁVILA et al., 2014	O tratamento in vivo de camundongos com uma preparação tópica padronizada contendo solamargina e solasonina mostrou reduções nos tamanhos das lesões e nas contagens de parasitas recuperados das lesões.

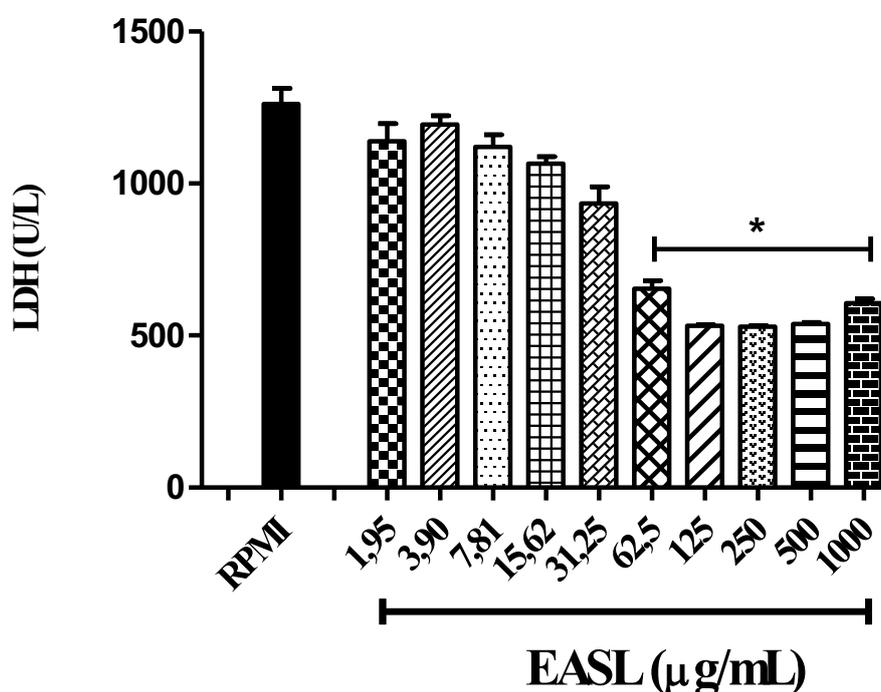
No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
36	MIRANDA et al., 2019	<i>Solanum Lycocarpum</i>	Fruto	Extrato glicoalcaloide do fruto seco em pó	Solamargina, solasonina e solasodina	FABIANE et al., 2012; MIRANDA et al., 2012; FESSI et al., 1989; ANVISA, 2018; AMARAL et al., 2017	O estudo indica que o uso de nanotecnologia para entrega de Glicoalcaloides esteroidais pode melhorar a eficácia desses agentes quimioterápicos verdes bem conhecidos para alvejar células BC
37	SILVA et al., 2015	<i>Solanum Lycocarpum</i>	Frutos verdes e maduros	Frutos completos	Ácidos graxos de frutas verdes (FAUF), ácidos graxos de frutas maduras (FARF), ésteres metílicos de frutas verdes (MEUF), ésteres metílicos de frutas maduras (MERF)	PIMENTA et al., 2011; GERBERG, 1979; OMS, 2005; KUMAR et al., 2012; SAKTHIVADIVEL e DANIEL, 2008; PEREIRA et al., 2014; CHANGBUNJONG et al., 2010; KANNATHASAN et al., 2008; BURY et al., 1998; MOROHASHI et al., 1991	Os estudos indicaram que os óleos, ácidos graxos e ésteres metílicos de <i>S. lycocarpum</i> atingiram seu maior efeito larvicida na concentração de 100mg / L (valores CL 50 entre 0,70 e 27,54mg / L). Ou seja, a fruta tem potencial para a produção natural de larvicidas

No. artigo	Autor, ano da publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada (s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
38	MUNARI et al., 2012	<i>Solanum lycocarpum</i> St.-Hil	Fruto	Extrato glicocalcoide	Solamargina e solasonina	TIOSSI et al., 2012; FRANKEN et al., 2006; MCGAHON et al., 1995; TICE et al., 2000; BURLINSON et al., 2007; COLLINS et al., 1994; GALLOWAY et al., 2014; WATERS et al., 1990;	Os resultados dos ensaios de cometas e aberrações cromossômicas revelaram que a SL não apresenta atividade genotóxica. Além disso, as diferentes concentrações de <i>Solanum lycocarpum</i> mostraram efeito protetor contra danos genômicos e cromossômicos induzidos por MMS.

5.2 Avaliação da possível citotoxicidade da *Solanum lycocarpum*

A citotoxicidade induzida pelo extrato alcaloide da *Solanum lycocarpum* (EASL) sobre células RAW 264.7 foi determinada por meio da mensuração da atividade da enzima lactato desidrogenase (LDH) em sobrenadantes de cultura de células RAW 264.7. Os dados obtidos estão apresentados na figura 2. Comparando-se os níveis de LDH em sobrenadantes de cultura de células RAW 264.7 tratadas com EASL e não tratadas (grupo RPMI), houve diferença estatisticamente significativa, com atividade LDH diminuída apenas em células tratadas com concentrações iguais ou maiores que 62,5 µg/mL do EASL. Considerando que níveis elevados de LDH indicam citotoxicidade, em conjunto, os dados obtidos sugerem que o EASL não induz citotoxicidade em células RAW 264.7; ao invés disso, o EASL, em concentrações $\geq 62,5$ µg/mL pode estar causando inibição da atividade da enzima LDH, o que poderia explicar, pelo menos em parte, os níveis diminuídos da atividade enzimática nessas condições experimentais.

Figura 2. LDH liberada por macrófagos murinos da linhagem *macrophage-like* RAW 246.7. Células RAW 264.7 cultivadas em microplacas de 96 poços (5×10^4 células/100 μL /poço) foram tratadas com EASL em diferentes concentrações (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95 $\mu\text{g/mL}$) e mantidas a 37 °C e 5% de CO_2 por 18 horas. Em seguida, os sobrenadantes livres de células foram coletados de poços independentes. A liberação basal de LDH, correspondente à ausência de citotoxicidade, foi determinada em sobrenadantes de células tratadas apenas com meio de cultura RPMI. Os dados estão expressos como média \pm SEM e são representativos de um experimento realizado em octuplicata. *Significância estatística entre a atividade LDH de células RAW 264.7 não tratadas e tratadas com diferentes concentrações do EASL (Teste Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn (* $p < 0,0001$)).

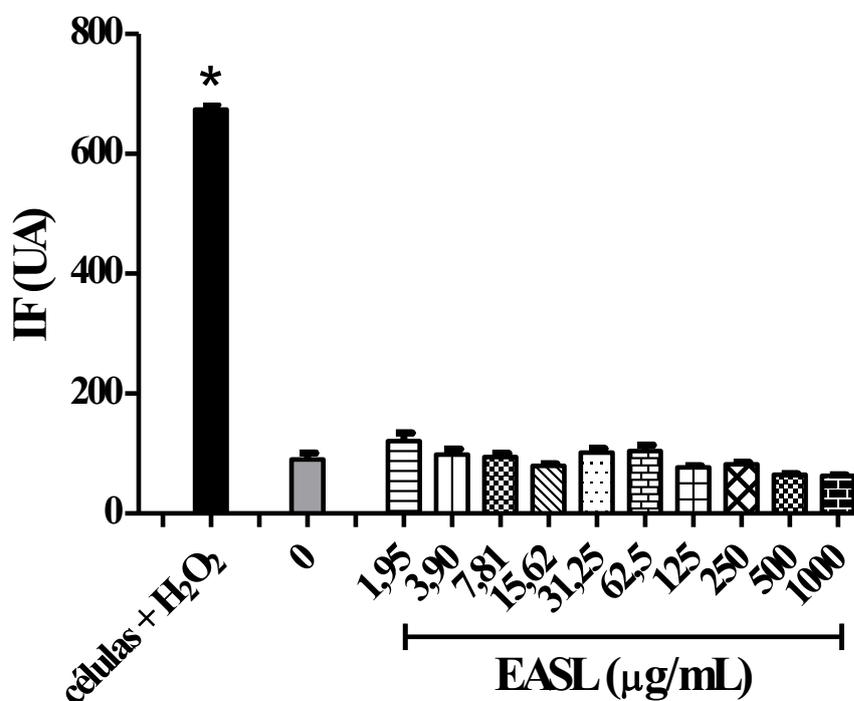


5.3 *Solanum lycocarpum* e produção de EROs

O potencial do EASL em induzir a produção de EROs em células RAW 264.7 foi avaliado por meio de método fluorimétrico, utilizando-se o reagente 2',7'-diclorofluoresceína diacetato (DCFH-DA). A figura 3 mostra os resultados obtidos. Comparando-se a produção de ROS entre células não tratadas com o EASL (controle negativo; 0 $\mu\text{g/mL}$ de EASL) e aquelas tratadas com diferentes concentrações desse extrato, não foram observadas diferenças estatísticas significantes. Apenas o grupo controle positivo (células não tratadas com o EASL e estimuladas com H_2O_2) produziu EROs em quantidade significativamente maior às células

RAW 264.7 de ambos os grupos, grupo controle negativo e grupo de células tratadas com as diferentes concentrações do EASL. Os dados sugerem que o extrato não induz a produção de EROs em células RAW 264.7.

Figura 3. Produção de EROs por células RAW 264.7. Células RAW 264.7 cultivadas em microplacas de 96 poços (5×10^4 células/100 μL /poço) foram tratadas com EASL em diferentes concentrações (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$) ou apenas com meio RPMI (0 $\mu\text{g}/\text{mL}$; grupo controle negativo) e mantidas a 37 °C e 5% de CO_2 por \pm 24 horas. Células RAW 264.7 tratadas apenas com meio RPMI e estimuladas com H_2O_2 constituíram o grupo controle positivo para a produção de EROs. A detecção de EROs foi determinada por meio do reagente 2',7'-diclorofluoresceína diacetato (DCFH-DA) adicionado às células em todas as condições experimentais e quantificação da Intensidade de Fluorescência (IF) emitida e registrada em unidades Arbitrárias (UA) (λ excitação = 470 nm e λ emissão = 550 nm). Os valores apresentados correspondem à IF média \pm SEM e são representativos de três experimentos independentes realizados em octuplicata. *Significância estatística entre a IF de células RAW 264.7 não tratadas ou tratadas com diferentes concentrações do EASL e o grupo controle positivo (Teste ANOVA, *one-way analysis of variance*, seguido do teste Bonferroni para comparações múltiplas (***) $p < 0,0001$).



6 DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi, inicialmente, apresentar um levantamento bibliográfico sobre as propriedades farmacológicas e compostos bioativos encontrados em derivados vegetais da espécie *S. lycocarpum*, de acordo com estudos científicos publicados no período de 2010 a 2021. Até o presente momento, os dados coletados a partir da literatura científica confirmam a presença de compostos bioativos com atividade farmacológica em derivados vegetais da referida espécie, tornando-a fonte promissora de moléculas com potencial para serem utilizadas em preparações medicamentosas. A maioria dos estudos utilizou o fruto da lobeira para a preparação de derivados vegetais. Os principais compostos bioativos identificados foram substâncias glicoalcaloides (Solasodina, Solasonina, Solamargina). A principal ação biológica descrita nos trabalhos foi efeito imunomodulador em modelos experimentais de infecções. Contudo, alguns artigos também sugerem possíveis funções citotóxicas e antioxidantes à referida espécie vegetal.

Considerando os dados obtidos a partir da revisão bibliográfica e visando investigar possível efeito citotóxico do EASL sobre células RAW 264.7, foram realizados ensaios para determinação da atividade da enzima lactato desidrogenase (LDH) em sobrenadantes de células tratadas com diferentes concentrações do EASL e ensaio para quantificação de EROs que pudessem ser produzidos por células tratadas com o esse extrato.

Os resultados obtidos no ensaio de LDH (figura 2) sugerem que o EASL não apresenta efeitos citotóxicos e pode ter algum efeito inibidor dose-dependente sobre a atividade enzimática LDH. Em sistemas biológicos, a enzima LDH catalisa a redução do piruvato a lactato, utilizando a coenzima NADH como doador de equivalentes redutores, resultando na produção de NAD^+ . De acordo com a literatura, lactato tem sido reconhecido como uma molécula que participa ativamente na regulação de respostas imunológicas. Em estudo que investigou os efeitos da inibição da enzima LDH sobre a resposta inflamatória de macrófagos (células RAW 264.7) estimulados com LPS (lipopolissacarídeo) observou-se diminuição na expressão mediadores pró-inflamatórios, tais como citocinas, enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS; *inducible nitric oxide synthase*) e ciclooxigenase 2 (COX-2), dentre outros (SONG et al, 2018). Nesse sentido, se o EASL inibir a enzima LDH, poderá ser um importante modulador de respostas imunes. Contudo, essa possível ação precisa ser confirmada por meio de outros ensaios experimentais.

A produção de EROs por células RAW 264.7 previamente tratadas com o EASL não foi observada (figura 3). Portanto, estes resultados sugerem que o EASL não causa ativação de vias intracelulares relacionadas com a geração de EROs nessa linhagem celular. Assim, considerando que a inibição de LDH pode resultar em inibição da expressão de iNOS, como citado no estudo acima (SONG et al., 2018), uma hipótese seria que o EASL, ao inibir a atividade da referida enzima, também possa influenciar na expressão e/ou atividade de outras enzimas que catalisam reações de óxido-redução durante o “burst” oxidativo em macrófagos ativados, como, por exemplo, NADPH oxidase, superóxido dismutase, catalase, peroxidases e outras (CASTANEDA et al., 2017). Isto explicaria, pelo menos em parte, a ausência da produção de EROs em células RAW 264.7 tratadas com o EASL,

Macrófagos ativados são fontes importantes de quantidades significativas de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, além de peroxinitrito. Estas espécies químicas, a despeito de visarem à destruição de um agente nocivo, no contexto de uma resposta de defesa do organismo, quando em concentração excedente, podem produzir efeitos deletérios ao organismo, como causar necrose tecidual, induzir apoptose, prejudicar o metabolismo celular e, ainda, danificar o DNA e o RNA (SEGAL, 2005; VALKO et al., 2006; BAE et al., 2011). Assim, a contenção da resposta inflamatória é de extrema importância devido sua relação com várias doenças crônicas graves, como câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios imunológicos (SOOMRO, 2019).

Diante do exposto, se o EASL não apresenta citotoxicidade e, ao mesmo tempo em que não induz a produção de EROs, diminuir ou neutralizar a sua geração em macrófagos ativados, poderá representar uma ferramenta importante no tratamento de doenças inflamatórias. Contudo, novamente, esses achados precisam ser confirmados em estudos posteriores.

7 CONCLUSÕES

- *S. lycocarpum* exibe propriedades biológicas, com potencial aplicação terapêutica, como ações antimicrobianas; contém compostos bioativos, especialmente, os glicoalcaloides: Solasodina, Solasonina, Solamargina.
- EASL não apresentou citotoxicidade em células RAW 264.7.
- EASL parece inibir a atividade da enzima LDH.
- EASL não induz produção de EROs em células RAW 264.7.

REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F., et al. Molecular delimitation of clades within New World species of the “spiny solanums” (*Solanum* subgenus *Leptostemonum*). **Taxon**, v. 60, p. 1429-1441, 2011.
- ANDRADE et al. *In vitro* cytotoxicity, genotoxicity and antigenotoxicity assessment of *Solanum lycocarpum* hydroalcoholic extract. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, p. 2786-2790, 2015.
- ANDRADE, A.F., et al. *In vitro* cytotoxicity, genotoxicity and antigenotoxicity assessment of *Solanum lycocarpum* hydroalcoholic extract. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 11, p. 2786-2790, 2016.
- ANGOLINI et al. Impact of ripening on the health-promoting components from fruta-do-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hill). **Food Research International**, v. 139, p. 109910, 2021.
- ANTUNES et al. Development and Optimization of *Solanum Lycocarpum* Polyphenol Oxidase-Based Biosensor and Application towards Paracetamol Detection. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 11, p. 469-476, 2021.
- BAE, Y.S. et al. Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. **Mol Cells**. v. 32, p. 491–509, 2011.
- BASS, D.A.; PARCE, W.; DECHATELET, L.R.; SZEJDA, P. SEEDS, M.C.; THOMAS, M. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation. **Journal of Immunology**, v. 130, p. 1910-1917, 1983.
- BERNARDI et al. Impaired female sexual behavior of rat offspring exposed to *Solanum lycocarpum* unripe fruits during gestation and lactation: Lack of hormonal and fertility alterations. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. v. 81, p. 982-934, 2005.
- BERNARDI et al. Toxicological evaluations of long-term consumption of *Solanum lycocarpum* St. Hill fruits in male and female adult rats. **Phytomedicine**. v. 10, p. 48-52, 2003.
- CASTANEDA et al., Macrophages in oxidative stress and models to evaluate the antioxidant function of dietary natural compounds. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 25, p. 111-118, 2017.
- CHANG et al. Fetal toxicity of *Solanum lycocarpum* (Solanaceae) in rats. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 81, p. 265-269, 2002.
- CLERICI, et al. Psychal, chemical and technological characteristics of *Solanum lycocarpum* A. St.HILL (Solanaceae) fruit flour and starch. **Food Research International**, v. 44, n. 7, p. 2143-2150, 2011.
- CORRÊA, M. P. I. O. **Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas**, 1984.

CRUZ, G. L. **Dicionário das Plantas Úteis do Brasil**, 1982.

DALL'AGNOLL E VON POSER. The use of complex polysaccharides in the management of metabolic diseases: the case of *Solanum lycocarpum* fruits. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 71, p. 337-341, 2000.

DEMBITSKY, V. M., et al. The multiple nutrition properties of some exotic fruits: Biological activity and active metabolites. **Food Research International**, v. 44, n. 7, p. 1671-1701, 2011.

DUPIN, J., et al. Bayesian estimation of the global biogeographic history of the Solanaceae. **Journal of Biogeography**, v.44, n.4, p.887-889, 2017.

FARINA et al. Glycemic and urinary volume responses in diabetic mellitus rats treated with *Solanum lycocarpum*. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**. v. 35 (1), 2010.

FERREIRA et al. Anti-inflammatory effect of *Solanum lycocarpum* fruits. **Phytotherapy Research**. v. 17, p. 892-896, 2003.

FILARDI, F. L. R., et al. Brazilian Flora 2020: Innovation and collaboration to meet Target 1 of the Global Strategy for Plant Conservation (GSPC). **Rodriguésia**, v. 69, n. 4, 2018.

GIACOMIN, LL., et al. Three new species of *Solanum* (Brevantherum clade) endemic to the Brazilian Atlantic forest. **PhytoKeys**, v. 38, p. 69-87, 2014.

GOUVÊA, et al. *Solanum medusae* (Solanaceae), a new wolf-fruit from Brazil, and a key to the extra-Amazonian Brazilian *Androceras/Crinitum* Clade species. **PhytoKeys**, v.118, p. 15-32, 2019.

GOUVÊA, YF., et al. Two new species of the *Solanum masterophorum* species group (Solanum subg. *Leptostemonum*, Solanaceae) from the Brazilian Atlantic Forest. **Phytotaxa**, v. 288, n. 2, p. 120-130, 2016.

GRACE, M. H., et al. Hepato-protective effect of daturaolone isolated from *Solanum arundo*. **Pharmazie**, v. 51, p. 593–595, 1996.

GUIMARÃES et al. Hydroalcoholic Extract of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae) Leaves Improves Alloxan-Induced Diabetes Complications in Mice. **Protein and Peptide Letters**. v. 28, p. 769-780(12), 2021.

IBARROLA, D. A., et al. Isolation of hypotensive compounds from *Solanum sisymbriifolium* Lam. **J Ethnopharmacol**, v. 70, p. 301–307, 2000.

KIM, H. M., et al. *Solanum lyratum* inhibits anaphylactic reaction and suppresses the expression of L-histidine decarboxylase mRNA. **Immunopharm Immunot**, v. 20, p. 135–146, 1998.

- KNAPP, S., et al. News species, additions, and a key to the Brazilian species of the Geminata clade of *Solanum* L. (Solanaceae) in Brazil. **PhytoKeys**, v.47, p. 1-48, 2015.
- LEZAMA-DÁVILA, C. M., et al. A New Antileishmanial Preparation of Combined Solamargine and Solasonine Heals Cutaneous Leishmaniasis through Different Immunochemical Pathways. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 5, p. 2732-2738, 2016.
- LIMA, R. A., et al. Flora de Rondônia, Brasil: *Solanum* L. (Solanaceae). **EDUFRO**, v.102, p.il, 2014.
- LIN, C. C., et al. Antiinflammatory and hepatoprotective effects of *Solanum alatum*. **Am J Chinese Med**, v. 23, p. 65–69, 1995.
- LUCISANO-VALIM, Y. M. et al. A simple method to study the activity of natural compounds on the chemiluminescence of neutrophils upon stimulation by immune complexes. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**. 47:53-58, 2002.
- MARTINS et al. Caracterização e avaliação do potencial agrônômico e nutricional de etnovarietades de cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) da Amazônia. **Acta Amaz.** v. 4, p. 35, 2005.
- MIRANDA et al. *In vitro* Anticancer Activity and Physicochemical Properties of *Solanum lycocarpum* Alkaloidic Extract Loaded in Natural Lipid-Based Nanoparticles. **Colloid and Interface Science Communications**, v. 28, p. 5-14, 2019.
- MIRANDA, M. A., et al. Immunomodulatory effect of the alkaloidic extract of *Solanum lycocarpum* fruits in mice infected with *Schistosoma mansoni*. **Experimental Parasitology**, v.133, p.396-402, 2013.
- MORAIS et al. Antioxidant, antibacterial and cytotoxic potential of the ripe fruits of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae). **Natural Product Research**. v. 29, p. 480-483, 2015.
- MORAIS et al. Antioxidant, Antibacterial, Cytotoxic, and Anti-Inflammatory Potential of the Leaves of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2015, p. 1-8, 2015.
- MORAIS et al. Chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of the ethanol extract of ripe fruits of *Solanum lycocarpum* St. Hil. (Solanaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 262, p. 113125, 2020.
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n 1-2, p. 55-63, 1983.
- MOURA et al. Rapid monitoring of pesticides in tomatoes (*Solanum lycopersicum* L.) during pre-harvest intervals by paper spray ionization mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 310, p. 125938, 2020.

MUNARI et al. Antiproliferative activity of *Solanum lycocarpum* alkaloidic extract and their constituents, solamargine and solasonine, in tumor cell lines. **Natural Resource Letter**. v. 68, p. 236-241, 2014.

MUNARI et al. Evaluation of cytotoxic, genotoxic and antigenotoxic potential of *Solanum lycocarpum* fruits glicoalkaloid extract in V79 cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, p. 3696-3701, 2012.

MUNARI et al. *In Vivo* Assessment of Genotoxic, Antigenotoxic and Anticarcinogenic Activities of *Solanum lycocarpum* Fruits Glycoalkaloidic Extract. **Journal Plos One**. v. 9, n. 11, 2014.

NAKAMURA et al. Steroidal saponins and pseudoalkaloid oligoglycoside from Brazilian natural medicine, “fruta do lobo” (fruit of *Solanum lycocarpum*). **Phytochemistry**, v. 69, p. 1565-1572, 2008.

ORTENCIO, W. B. **Medicina Popular do Centro-Oeste**, 1997.

PASCUAL et al. An extensive proteome map of tomato (*Solanum lycopersicum*) fruit pericarp. **Proteomics**, v. 13, p. 3059-3063, 2013.

PEREIRA et al. Reação de acessos de jurubeba Juna (*Solanum stramonifolium*) a *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici* raça 3. **Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento**. v. 113, p. 1677-2229, 2014.

PEREIRA, A. P., et al. A comprehensive characterization of *Solanum lycocarpum* St. Hill and *Solanum oocarpum* Sendtn: Chemical composition and antioxidant properties. **Food Research International**, v.124, p. 61-69, 2019.

PEREIRA, I. S. P., et al. Flavonoides do Gênero *Solanum*. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 1, p. 4-26, 2016.

PEREIRA, M. C. D. A., et al. Estudo da toxicidade da espécie vegetal *Solanum grandiflorum* (Ruiz et Pav.). **In Resumos do XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, São Paulo**, abstract 72, 1998.

PEREZ et al. Effect of *Solanum lycocarpum* St. Hill on various haematological parameters in diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 106, p. 442-444, 2006.

PETERS, V. M. P., et al. Absence of interceptive effect in rats treated with *Solanum lycocarpum* (St. Hil). **Contraception**, v. 63, p. 53–55, 2001.

RODRIGUES et al. Evaluation of the schistosomicidal activity of the steroidal alkaloids from *Solanum lycocarpum* fruits. **Parasitology Research**. v. 111, p. 257-262, 2012.

- SÁ, R. C. S., et al. Evaluation of the toxicity of *Solanum lycocarpum* in the reproductive system of male mice and rats. **J Ethnopharmacol**, v. 73, p. 283–287, 2000.
- SANTOS et al. Nutritional analysis of "fruta-de-lobo" (*Solanum lycocarpum* St. Hil.) during the ripening process. **Ciência E Tecnologia De Alimentos**, v. 27, n. 4, 2003.
- SCHARWZ et al. Impaired female sexual behavior of rat offspring exposed to *Solanum lycocarpum* unripe fruits during gestation and lactation: Lack of hormonal and fertility alterations. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 81, p. 928-934, 2005.
- SCHARWZ et al. Phytochemical study of *Solanum lycocarpum* (St. Hil) unripe fruit and its effects on rat gestation. **Phytotherapy Research**. v. 21, p. 1025-1028, 2007.
- SEGAL, A. W. How neutrophils kill microbes. **Annu. Rev. Immunol.** 23, 197-223, 2005.
- SONG et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A suppresses inflammatory response in RAW 264.7 macrophages. **Molecular Medicine Reports**, v. 19, p. 629-637, 2019.
- STEHMANN, JR., et al. A new species *Solanum* subg. *Leptostemonum* (Solanaceae) from the southern Espinhaço Range. **Phytotaxa**, v. 288, n. 3, p. 258-264, 2016.
- TAVARES et al. Antimutagenic Potential of *Solanum lycocarpum* against Induction of Chromosomal Aberrations in V79 Cells and Micronuclei in Mice by Doxorubicin. **Planta Medica**. v. 77, p. 1489 -1494, 2011.
- TIOSSI, R. F., et al. In vitro and in vivo evaluation of the delivery of topical formulations containing glycoalkaloids of *Solanum lycocarpum* fruits. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, n. 1, p. 28-33, 2014.
- VALKO, M. et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chem. Biol. Interact.** V. 160, p. 1-40, 2006.
- VIEIRA et al. Assessment of mutagenicity and cytotoxicity of *Solanum paniculatum* L. extracts using in vivo micronucleus test in mice. **Biology**, v. 70, p. 601-606, 2010.
- VIEIRA JR., et al. Anti-inflammatory effect of *Solanum lycocarpum* fruits. **Phytotherapy research**, v.17, p.892-896, 2003.
- ZAPPI, D. C., et al. Growing knowledge: an overview of Seed Plant diversity in Brazil. **Rodriguésia**, v. 66, n. 4, 2015.