

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

LAÍS OLIVEIRA SOUZA

Solanum lycocarpum:

Revisão do estado da arte, citotoxicidade e efeito na produção de óxido nítrico.

Uberlândia, MG

2023

LAÍS OLIVEIRA SOUZA

Solanum lycocarpum:

Revisão do estado da arte, citotoxicidade e efeito na produção de óxido nítrico.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Celene Maria de
Oliveira Simões Alves

Uberlândia, MG

2023

LAÍS OLIVEIRA SOUZA

Solanum lycocarpum:

Revisão do estado da arte, citotoxicidade e efeito na produção de óxido nítrico.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Área de concentração: Farmacologia

Uberlândia, 28 de novembro de 2023

Banca Examinadora:

Prof^a Dr^a Celene Maria de Oliveira Simões Alves – (UFU)
Orientadora

Prof^o Dr^o Luiz Borges da Silva – (UFU)
Membro titular

Prof^a Dr^a Mônica Camargo Sopelete – (UFU)
Membro titular

Prof^a Dr^a Elisângela Rosa da Silva – (UFU)
Membro suplente

Dedico este trabalho ao Pai Celestial que até aqui tem me sustentado e a todas as pessoas que buscam a cura na natureza.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar” Josué 1:9

AGRADECIMENTOS

Ao Criador dos céus e da terra pela benção da vida e o presente da graça, que por meio dela podemos conhecer mais da criação e a Ele.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Celene Maria de Oliveira Simões Alves por ter aceitado me acolher, instruir e incentivar nesta caminhada acadêmica.

À minha família por todos os conselhos, carinho, apoio e paciência que tiveram comigo.

Aos meus queridos “mais que colegas de curso”, agradeço por todas as risadas, sufocos e o crescimento que passamos juntos. Essa jornada não seria a mesma sem vocês!

Aos meus amigos, que mesmo não inseridos no mesmo ambiente acadêmico que o meu, me motivaram e acreditaram em mim, mesmo quando eu não fui capaz por mim mesma.

À Célula Salt, a família que Deus me deu, por todo apoio fraternal e espiritual que me deram principalmente na reta final do curso.

À Taís Campos e Daniele Napolitano pela paciência e cuidado em me ensinar as atividades laboratoriais desenvolvidas para que este trabalho de conclusão de curso fosse feito e finalizado.

Ao Marcos Paulo e à Iasmin Cunha do Laboratório de Imunopatologia por toda a paciência, tempo e entusiasmo em esclarecer minhas dúvidas e realizar a leitura das minhas microplacas no espectrofotômetro, além de fornecer insumos para que este trabalho pudesse ser feito.

Aos professores Mônica Soplete, Sabrina Royer, Ana Paula Balbi e Luiz Borges Bispo da Silva por todo carinho e por terem ensinado lições de vida, além do conteúdo de sala de aula.

À Rede de Laboratórios Multiusuários (RELAM) da Universidade Federal de Uberlândia por disponibilizar equipamentos essenciais (cabine de fluxo laminar e estufa de CO₂) para a realização deste trabalho.

À Universidade Federal de Uberlândia por ter sido minha segunda casa e por ofertar o curso de Biomedicina com professores tão incríveis.

“Um pouco de ciência afasta-nos de
Deus. Muito, aproxima-nos”
– Louis Pasteur

RESUMO

Solanum lycocarpum, uma espécie vegetal nativa do Cerrado brasileiro, é fonte de vários derivados vegetais utilizados em estudos que investigam efeitos biológicos e potencial uso terapêutico da referida espécie. Os objetivos deste estudo foram (i) realizar revisão da literatura do tipo “estado da arte” sobre os efeitos biológicos e compostos bioativos da *S. lycocarpum* e (ii) avaliar em modelo experimental *in vitro*, utilizando cultura de células RAW 264.7 e o extrato alcaloide obtido a partir da polpa dos frutos (EASL): citotoxicidade e modulação da produção de óxido nítrico (NO). Os artigos científicos para a revisão bibliográfica foram identificados nas bases de dados “PubMed Central (PMC)” e “PubMed” e as palavras-chave utilizadas foram “*Solanum lycocarpum*” e “*Solanum lycocarpum* and active compounds. Em seguida, os artigos foram selecionados baseando-se em critérios específicos de inclusão e exclusão para leitura completa e coleta de dados da literatura. Ao final, foram obtidos 36 artigos para análise. Os ensaios utilizados no estudo *in vitro* foram: citotoxicidade determinada pelo ensaio de MTT; efeitos sobre a produção de NO investigados pelo método de Griess. Os resultados da revisão mostraram que os seus frutos são a parte da planta mais estudada e induzem toxicidade fetal; ácidos fenólicos e glicoalcaloides são os principais compostos encontrados em *S. lycocarpum*; solamargina e solasonina são compostos isolados com grande potencial terapêutico; a espécie vegetal não causa genotoxicidade em modelos *in vivo* e *in vitro*; há escassez de estudos que utilizem as folhas e outras partes da planta; são necessários mais estudos quanto ao mecanismo de ação de morte celular. O estudo *in vitro* revelou que o EASL não filtrado e solubilizado em DMSO foi mais citotóxico, comparado ao mesmo extrato filtrado; não foram observados efeitos do EASL sobre a produção de NO em células RAW 264.7 estimuladas ou não com IFN- γ .

Palavras-chave: *Solanum lycocarpum*; revisão estado da arte; extrato alcaloide; óxido nítrico; citotoxicidade; células RAW 264.7

ABSTRACT

Solanum lycocarpum, a plant species native to the Brazilian Cerrado, serves as a significant source for various plant derivatives employed in studies exploring the biological effects and potential therapeutic applications of this species. This study aimed to (i) conduct a comprehensive literature review on the biological effects and bioactive compounds of *S. lycocarpum* and (ii) assess cytotoxicity and modulation of nitric oxide (NO) production in an *in vitro* experimental model, utilizing RAW 264.7 cell culture and the alkaloid extract obtained from the fruit pulp (EASL). Scientific articles for the bibliographic review were sourced from the "PubMed Central (PMC)" and "PubMed" databases, with keywords including "*Solanum lycocarpum*" and "*Solanum lycocarpum* and active compounds." The selection of articles for complete reading and data collection was based on specific inclusion and exclusion criteria. Ultimately, 36 articles were chosen for analysis. In the *in vitro* study, cytotoxicity was determined through the MTT assay, and the effects on NO production were investigated using the Griess method. The review results highlighted that the fruits of *S. lycocarpum* are the most extensively studied part of the plant and have been associated with fetal toxicity. Phenolic acids and glycoalkaloids emerged as the primary compounds found in *S. lycocarpum*, with solamargine and solasonine identified as isolated compounds holding significant therapeutic potential. Importantly, the plant species exhibited no genotoxic effects *in vivo* and *in vitro* models, although there is a notable lack of studies focusing on leaves and other plant parts. Further investigations are warranted to elucidate the mechanism of cell death. The *in vitro* study disclosed that unfiltered EASL solubilized in DMSO demonstrated higher cytotoxicity compared to the same filtered extract. However, no significant effects of EASL on NO production were observed in RAW 264.7 cells, whether stimulated or not with IFN- γ .

Keywords: *Solanum lycocarpum*; state-of-the-art review; alkaloid extract; nitric oxide; cytotoxicity; RAW 264.7 cells

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 -	Foto do fruto verde de <i>S. lycocarpum</i>	18
Figura 02 -	Fluxograma das etapas de seleção dos artigos para a revisão bibliográfica.....	21
Figura 03 -	Preparação do extrato alcaloide de <i>S. lycocarpum</i>	23
Figura 04 -	Fluxograma da avaliação da atividade antioxidante do extrato alcaloide de <i>S. lycocarpum</i>	27
Figura 05 -	Relação entre as partes de <i>S. lycocarpum</i> utilizadas e o número total de artigos selecionados.....	52
Figura 06 -	Diagrama representativo de: (i) tipos de derivados vegetais obtidos da espécie <i>S. lycocarpum</i> ; (ii) subtipos de extratos vegetais; (iii) frações obtidas dos extratos; (iv) compostos bioativos isolados a partir dos extratos.....	53
Figura 07 -	Frequência dos efeitos biológicos analisados em relação ao número total de artigos que os estudaram.....	54
Figura 08 -	Representação gráfica dos modelos experimentais utilizados nos artigos que avaliaram efeitos biológicos de <i>S. lycocarpum</i>	54
Figura 09 -	Citotoxicidade do extrato alcaloide de <i>S. lycocarpum</i> (EASL) em células RAW 264.7.....	57
Figura 10 -	Viabilidade celular de células RAW 264.7 tratadas com diferentes concentrações de DMSO.....	59
Figura 11 -	Cinética da produção de NO por células RAW 264.7 estimuladas com IFN- γ	59
Figura 12 -	Produção de NO (μ M) por células RAW 264.7 tratadas com EASL nas concentrações 62,5, 15,25 e 15,63 μ g/mL.....	60
Figura 13 -	Produção de NO (μ M) por células RAW 264.7 tratadas com DMSO nas concentrações 0,16, 0,08 e 0,04%.....	
Figura 14 -	Produção de NO (μ M) por células RAW 264.7 tratadas com IFN- γ ou somente com DMSO nas concentrações 0,16, 0,08 e 0,04%.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Dados coletados dos artigos científicos selecionados na revisão bibliográfica.....	29
Tabela 02 -	Linhagens celulares utilizadas nos estudos <i>in vitro</i> com o respectivo valor de artigos que utilizaram e a finalidade.....	55
Tabela 03 -	Relação da frequência de artigos que utilizam diferentes modelos <i>in vivo</i> e os principais efeitos biológicos estudados.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido ascórbico
AC	Acetato etílico
AF	Fração alcaloide
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
ALT	Alanina amino-transferase
AP-1	Proteína ativadora 1
ATCC	American Type Culture Collection
BHT	Butilhidroxitolueno
CA	Califórnia
CO ₂	Dióxido de carbono (gás carbônico)
DBHEM	Departamento de Biologia Celular, Histologia e Embriologia
DBIOF	Departamento de Biofísica
DCM	Diclorometano
DEFAR	Departamento de Farmacologia
DMSO	dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DPPH	Difenil-2-picrilhidrazil
DXR	Doxorrubicina
EA	Extrato alcaloide
EASL	Extrato alcaloide de <i>S. lycocarpum</i>
EB	Extrato bruto
EE	Extrato etanólico
EE	Extrato etanólico
EH	Extrato hidroalcólico
e-NOs	Isoforma do óxido nítrico sintetizado no tecido endotelial dos vasos sanguíneos e plaquetas
EUA	Estados Unidos da América
FE	Fração etanol
FOS	Frutooligossacarídeos
FRAP	Ensaio de poder antioxidante redutor férrico
g	Gramas
g/mL	Grama por mililitro

GC-MS	Cromatografia gasosa–espectrometria de massa
h	Horas
HCl	Ácido clorídrico
HE	Hidroetanol
HEPES	4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinaetanossulfônico
HEX	Hexano
HPLD-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detecção de Arranjo de Diodos
HS-SPME	Microextração em fase sólida de headspace
IC ₅₀	Concentração inibitória média
ICBIM	Instituto de Ciências Biomédicas
IFN- γ	Interferon-gama
IL-6	Interleucina 6
i-NOs	Isoforma do óxido nítrico quando produção é induzida por macrófagos
LC-DAD-MS	Cromatografia líquida ultrarrápida acoplada a detector por arranjo de diodos e a espectrômetro de massas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
MBC	Concentração bactericida mínima
MG	Minas Gerais
mg	Miligrama
mg/kg	Miligrama por quilograma
mg/mL	Miligrama por mililitro
MIC	Concentração inibitória mínima
min	Minuto
mL	Mililitro
mM	Milimolar
MMS	Metanossulfonato de metila
mol/L	Molar por litro
MTT	Dimetiltiazol difenil tetrazolium
Na ₂ NO ₃	Nitrato de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NED	N-(1-naftil)-etilenodiamina

NF- κ B	Fator Nuclear Kappa B
ng/mL	Nanograma por mililitro
nm	Nanometro
n-NOs	Isoforma do óxido nítrico sintetizados nos neurônios
NO	Óxido nítrico
°C	Graus Celsius
ORAC	Capacidade de absorção de radicais oxigenados
PBS	Salina tamponada com fosfato
PMC	PubMed Central
RELAM	Rede de Laboratórios Multiusuários
RNA	Ácido ribonucléico
rpm	rotações por minuto
RPMI	Roswell Park Memorial Institute (Meio de cultura celular)
Sd	Solasodina
SFB	Soro fetal bovino
Sg	Solamargina
SL	<i>Solanum lycocarpum</i>
Sn	Solasonina
U/mL	Unidade de atividade enzimática
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UHPLC	Cromatografia líquida de ultra-alta eficiência
x g	“vezes a” força gravitacional (unidade de medida)
μ g	Micrograma
μ g/mL	Micrograma por mililitro
μ L	Microlitro
μ m	Micrometro
μ M	Micromolar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	18
4	METODOLOGIA	19
4.1	Revisão Bibliográfica	19
4.1.1	Tipo de estudo.....	19
4.1.2	Bases de dados consultadas e estratégias de busca.....	19
4.1.3	Critérios de inclusão	19
4.1.4	Critérios de exclusão.....	19
4.1.5	Procedimentos da revisão	19
4.2	Avaliação da citotoxicidade e efeito antioxidante do extrato alcaloide de <i>S. lycocarpum</i> (EASL).....	21
4.2.1	Local de execução.....	21
4.2.2	Material vegetal e obtenção do extrato alcaloide de <i>S. lycocarpum</i> (EASL)	21
4.2.3	Preparação do EASL.....	21
4.2.4	Cultura de células macrophage-like RAW 264.7	22
4.2.5	Avaliação da citotoxicidade do EASL pelo método de conversão do tetrazólio de metiltiazol (MTT).....	23
4.2.6	Cinética da produção de óxido nítrico (NO) em células RAW 264.7	23
4.2.7	Avaliação do EASL na produção de óxido nítrico	24
4.2.8	Análise estatística	26
5	RESULTADOS	26
5.1	Revisão bibliográfica	26
5.2	Avaliação da citotoxicidade do EASL em células RAW 264.7	56
5.3	Cinética da produção de NO em células RAW estimuladas com IFN- γ	59
5.4	Atividade antioxidante de <i>S. lycocarpum</i>	60
6	DISCUSSÃO	62
7	CONCLUSÕES	66
	REFERÊNCIAS.....	67

1 INTRODUÇÃO

Os radicais livres são agentes reativos patogênicos durante um processo inflamatório e são responsáveis por dano ou morte celular, o que catalisa o processo de envelhecimento e desenvolvimento de doenças crônicas, inflamatórias e degenerativas (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; CÂNDIDO; SILVA; AGOSTINI-COSTA, 2015). Um exemplo de radical livre é o óxido nítrico (NO), uma das menores e mais simples moléculas biossintetizadas que participa de processos inflamatórios. NO possui diferentes isoformas dependendo do o que o sintetiza, como nos neurônios (n-NOS, tipo I), no tecido endotelial dos vasos sanguíneos e nas plaquetas (e-NOS, tipo III) (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003). Além dessas, há ainda a isoforma i-NOS quando a produção de NO é induzida por macrófagos estimulados por citocinas pró-inflamatórias, como o interferon-gama (IFN- γ), durante quadros de inflamação (LACEY *et al.*, 2019).

Existem alimentos capazes de interferir diretamente na atividade dos radicais livres, ou indiretamente através da estimulação do sistema imunológico. Acredita-se que este efeito protetor se deve à atividade antioxidante de vitaminas, minerais, compostos fenólicos e carotenoides presentes nestes alimentos (MORAIS *et al.*, 2022).

Sabe-se que a flora brasileira possui rica diversidade de frutas nativas com grandes valores nutritivos e alto potencial econômico ainda não explorados. Por esse motivo, há abundância de estudos que buscam encontrar nos frutos brasileiros novas substâncias com potencial efeito antioxidante (PEREIRA *et al.*, 2019).

Nesse cenário, entra a planta *Solanum lycocarpum*, uma espécie vegetal de porte arbustivo de 3 a 5 m de altura com copa redonda e aberta. Seus galhos possuem espinhos grandes e suas folhas são simples, medindo 16 a 28 cm de comprimento. São densamente pilosas, alternas e coriáceas, de cor branco-tomentosas na face interna e com margens lobadas. Durante o ano inteiro produz flores, principalmente na época de chuva e colheita de julho a janeiro. Das flores surgem os frutos, os quais são bagas lisas e globulares de 8 a 13 cm de diâmetro, com polpa carnosa e com diversas sementes (**Figura 01**). A cor verde da casca dá lugar à cor amarela quando está maduro, com a polpa também acompanhando essa mudança de coloração e ficando mais macia, adocicada e muito aromática. Cada planta pode gerar 40 a 100 frutos, os quais variam a massa de 400 a 900 g (ELIAS *et al.*, 2003; CLERICI *et al.*, 2011).

S. lycocarpum está amplamente distribuída pelo cerrado brasileiro, mas também é encontrada nos estados do Amazonas, Pará, Paraná e Rio de Janeiro, visto que cresce facilmente em terrenos ácidos e arenosos e, por isso, é considerada uma espécie daninha

na pastagem (GALLON *et al.*, 2015). Possui diversos nomes populares, como “capoeira-branca”, “berinjela-do-mato”, “jurubebão”, “baba-de-boi”, “loba”, “jurubeba-de-boi”, sendo os mais conhecidos “fruta-do-lobo” e “lobeira” (CLERICI *et al.*, 2011).

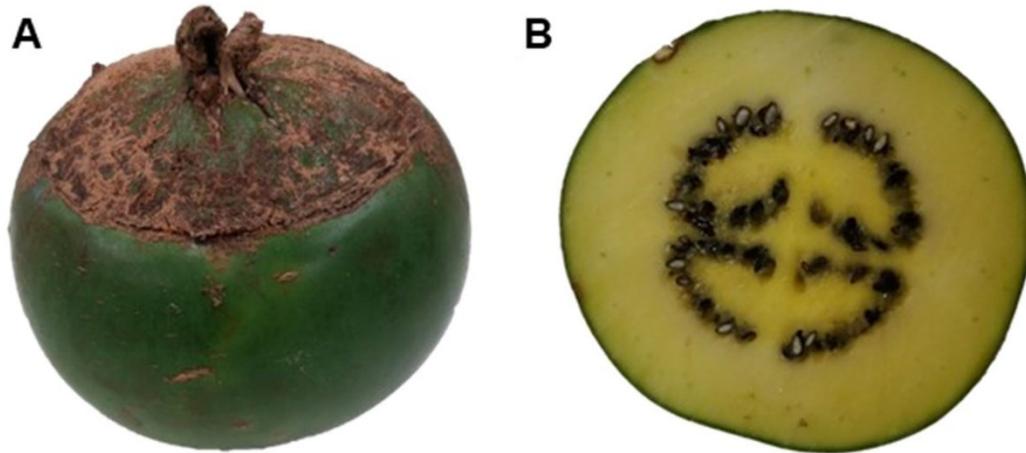


Figura 01: Fruto verde de *S. lycocarpum*. (A) fruto verde inteiro; (B) visualização da polpa e disposição de sementes do fruto-do-lobo. Fonte: PEREIRA *et al.*, 2019.

Seus frutos têm sido alvo de pesquisas quanto às suas atividades bioativas, visto que está presente em mais da metade da dieta de *Chrysocyon brachyurus* (Illiger, 1815) (lobo-guará do cerrado), e acredita-se que este hábito alimentar promove uma ação terapêutica contra o parasito *Diocotophyma renale* (Goeze, 1782) (verme do rim), frequente e geralmente fatal neste animal, por destruir progressivamente as camadas cortical e medular do rim, reduzindo-o a uma cápsula fibrosa (VARZONE; AQUINO; RODOVALHO, 2008; CLERICI *et al.*, 2011; ABREU MIRANDA *et al.*, 2013). Esse hábito do lobo em consumir o fruto da *S. lycocarpum* foi o que levou ao nome da fruta de “fruta-do-lobo” (SANTOS; SETZ; GOBBI, 2003).

Além da ação terapêutica contra o estrôngilo gigante, *S. lycocarpum* também está associada a efeitos anti-esquistossomose (MIRANDA *et al.*, 2013), antitumoral (FURTADO *et al.*, 2022) e anti-leishmania (LEZAMA-DAVILA *et al.*, 2016), além de efeitos anti-inflamatórios, antibacterianos e antioxidante (MORAIS *et al.*, 2014; DA COSTA *et al.*, 2015; MORAIS *et al.*, 2022).

Ademais, *S. lycocarpum* já é utilizada na medicina tradicional como sedativo e no tratamento de hiperglicemia, epilepsia, asma, obesidade e hipertrigliceridemia (DA COSTA *et al.*, 2015; PEREIRA *et al.*, 2019). Esses efeitos são associados ao fato de que *S. lycocarpum* é rica em ácidos graxos, compostos fenólicos, flavonoides, alcaloides e glicoalcalóides esteroidais (PEREIRA *et al.*, 2019; GUIMARÃES *et al.*, 2021; PEREIRA *et al.*, 2021; MORAIS *et al.*, 2022).

Portanto, é notável que *S. lycocarpum* possui potenciais biológicos diversos que valem ser verificados e analisados para melhor compreensão do que já foi explorado e o que falta ser avaliado nesse nicho de estudo.

2 JUSTIFICATIVA

S. lycocarpum, uma espécie vegetal encontrada no Cerrado brasileiro, é amplamente utilizada na medicina popular para fins terapêuticos em diversas enfermidades. Diante disto, justifica-se a realização de uma revisão do tipo estado da arte para levantamento das principais ações biológicas da referida espécie e seus compostos bioativos, investigados até o presente momento. Os dados obtidos a partir dessa revisão visaram mapear e discutir os conhecimentos atuais sobre a *S. lycocarpum*, incluindo aqueles que validem cientificamente o seu uso popular. Ademais, neste trabalho investigaram-se os efeitos citotóxicos e antioxidantes do extrato alcaloide do fruto da *S. lycocarpum* em modelo experimental *in vitro*, utilizando-se a linhagem de células RAW 264.7 (*macrophage-like* RAW 264.7). Essas células são derivadas de macrófagos murinos e participam de respostas inflamatórias, como fagócitos e produtores de mediadores microbicidas, incluindo o óxido nítrico (NO) (TACIAK *et al.*, 2018). Assim, esse modelo de estudo permitiu obter dados preliminares sobre possível ação anti-inflamatória do EASL e forneceu conhecimentos básicos para o planejamento de pesquisas futuras utilizando essa espécie.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar revisão da literatura sobre os efeitos biológicos da *Solanum lycocarpum* e avaliar *in vitro* citotoxicidade e efeito modulador sobre a produção de NO do extrato alcaloide do fruto da *Solanum lycocarpum* (EASL).

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão do tipo estado da arte (narrativa) a partir de dados disponíveis na literatura científica sobre os efeitos biológicos e compostos bioativos identificados em derivados vegetais da espécie *S. lycocarpum*.
- Avaliar a citotoxicidade do EASL em células *macrophage-like* RAW 264.7 por meio do método de MTT.
- Determinar possível efeito modulador do EASL sobre a produção de óxido nítrico (NO) células *macrophage-like* RAW 264.7, estimuladas ou não com IFN- γ (interferon gama).

4 METODOLOGIA

4.1 Revisão Bibliográfica

4.1.1 Tipo de estudo

Revisão do tipo “estado da arte” de artigos que avaliaram o perfil de compostos bioativos encontrados na espécie *Solanum lycocarpum* e/ou suas ações biológicas, utilizando derivados vegetais e/ou compostos isolados. Pesquisas denominadas “estado da arte” (ou “estado do conhecimento”) são revisões bibliográficas que incluem artigos publicados em um determinado intervalo de tempo para a obtenção de um mapeamento acerca do conhecimento atual de um conteúdo de interesse (ESCHENHAGEM; VÉLEZ-CUARTAS; PINO, 2018).

4.1.2 Bases de dados consultadas e estratégias de busca

Os artigos científicos foram selecionados em duas bases de dados: “PubMed Central (PMC)” e “PubMed”. As palavras-chave utilizadas na busca dos artigos foram “*Solanum lycocarpum*” e “*Solanum lycocarpum* and active compounds”.

4.1.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo: (i) artigos científicos originais; (ii) disponíveis na íntegra nas bases de dados “PMC” e “PubMed”; (iii) que investigaram propriedades biológicas de derivados vegetais da *S. lycocarpum*; (iv) publicados de janeiro de 2000 a junho de 2023; (v) nos idiomas inglês e português.

4.1.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram artigos (i) de revisão, resumos publicados em anais de eventos, monografias, dissertações, teses; (ii) que descrevem morfologia vegetal; (iii) fazem análise genética da planta; (iv) da área de ciências agrônomas; (v) utilizaram glicoalcalóides (ou qualquer outro composto) isolados e adquiridos comercialmente.

4.1.5 Procedimentos da revisão

A revisão foi dividida em quatro etapas: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão (**Figura 02**). De acordo com os critérios de inclusão (item 1.1.3) e de exclusão (item 1.1.4), na etapa da identificação os títulos foram lidos e selecionados. A triagem consistiu na leitura dos resumos dos artigos selecionados pelos títulos. Após a seleção dos artigos pelo resumo, seguiu-se a etapa de elegibilidade, na qual os artigos foram lidos na íntegra. Dessa forma, a última etapa do procedimento de revisão foi a inclusão,

na qual as principais informações de cada artigo selecionado foram resumidas em uma tabela para posterior análise crítica.

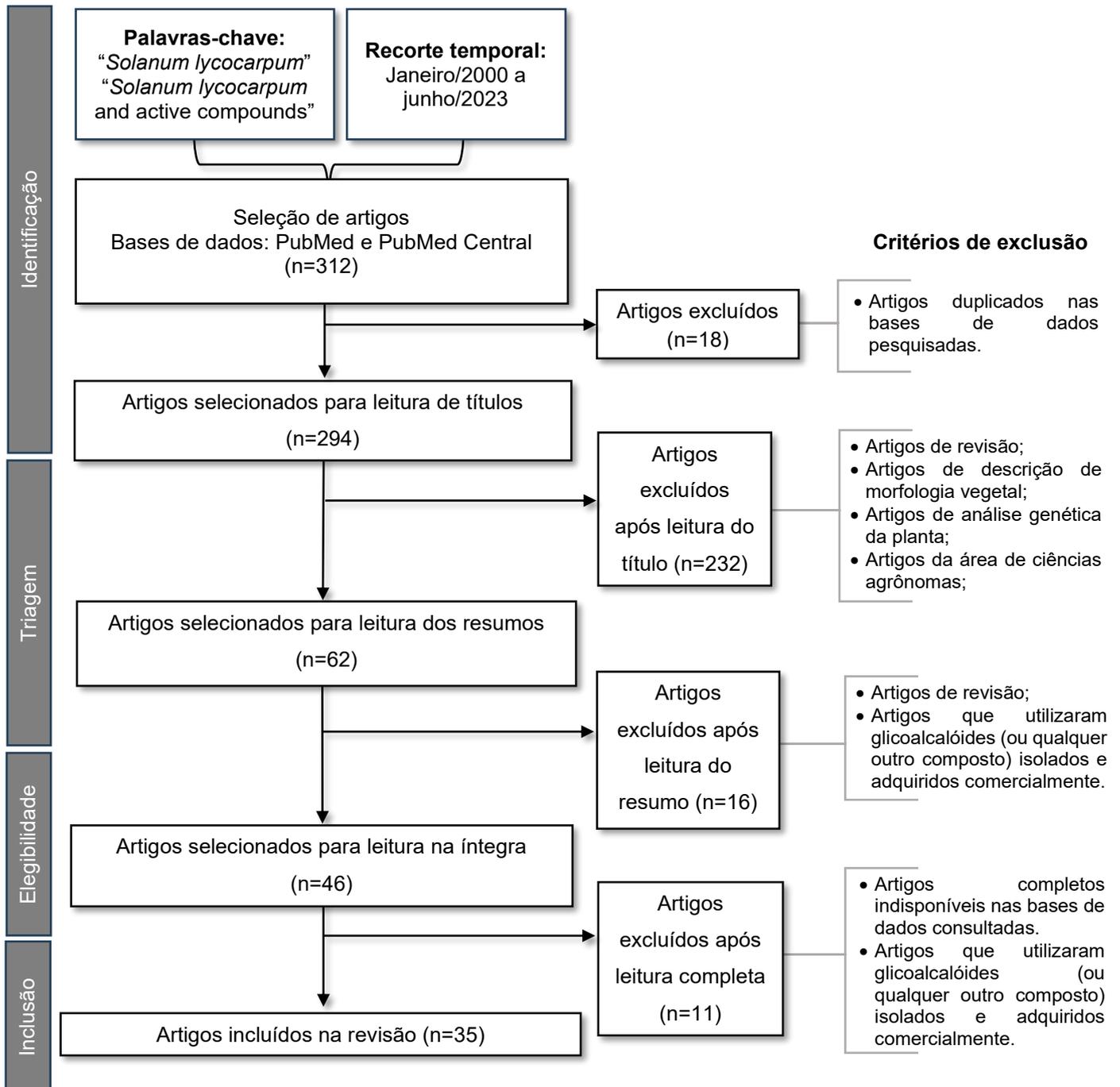


Figura 02: Fluxograma das etapas de seleção dos artigos para a revisão bibliográfica.

4.2 Avaliação da citotoxicidade e efeito antioxidante do extrato alcaloide de *S. lycocarpum* (EASL)

4.2.1 Local de execução

Os experimentos foram realizados nos Laboratório de: Farmacologia Geral e Farmacologia de Produtos Naturais do Departamento de Farmacologia (DEFAR); Biofísica, do Departamento de Biofísica (DBIOF); Imunopatologia, do Departamento de Biologia Celular, Histologia e Embriologia (DBHEM), no Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e na Rede de Laboratórios Multiusuários (RELAM) da UFU, Campus Umuarama.

4.2.2 Material vegetal e obtenção do extrato alcaloide de *S. lycocarpum* (EASL)

Foi utilizado extrato alcalino obtido a partir dos frutos da lobeira de acordo com metodologia descrita por Miranda et al. (2013). Brevemente, frutos verdes e maduros de *S. lycocarpum*, coletados em Belo Horizonte (MG, Brasil), foram ralados e secos em estufa de secagem à temperatura de 50 °C por 72 horas. Em seguida, o material foi misturado com HCl 0,2 mol/L, durante a noite (18 horas). Posteriormente, a mistura foi filtrada e adicionado NaOH 6 mol/L para a titulação do pH em 12. Após precipitação, o extrato foi centrifugado e o sobrenadante removido, enquanto o sedimento foi solubilizado em etanol. Em seguida, o extrato foi colocado no rotaevaporador a 50 °C e 42 rpm (rotações por minuto). Após a remoção do solvente, o material obtido foi congelado a -20 °C e, em seguida, liofilizado. Ao final, o extrato alcaloide de *S. lycocarpum* (EASL) obtido foi mantido congelado a -20 °C até o momento do uso.

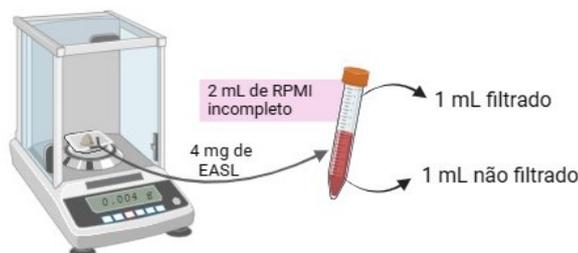
4.2.3 Preparação do EASL

Houve duas formas de preparo do EASL usadas durante o período deste estudo. Na primeira, 4 mg de EASL foi solubilizado em 2 mL de meio de cultura RPMI no dia do experimento e dividido em duas partes: 1 mL foi filtrado com membrana esterilizante (0,22 µm) e o restante não (**Figura 03**).

Na segunda forma de preparo, um dia antes de realizar os ensaios, foram preparadas alíquotas em eppendorfes contendo 2 mg de EASL liofilizado, solubilizado em 50 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) puro. Dessa forma, a concentração de EASL nas alíquotas solubilizadas em DMSO puro foi de 0,04 g/mL. Após 8 a 16 minutos em cuba ultrassônica, os eppendorfes foram embalados com papel alumínio e guardados em freezer a -20 °C. No dia dos ensaios, as alíquotas foram solubilizadas em RPMI incompleto, a fim de alcançar a concentração de 0,002 g/mL e uma parte foi filtrada

com membrana esterilizante (0,22 μm) e outra não (**Figura 03**). Com a solubilização, a concentração de DMSO foi reduzida para 5%.

1º forma de preparo:



2º forma de preparo:

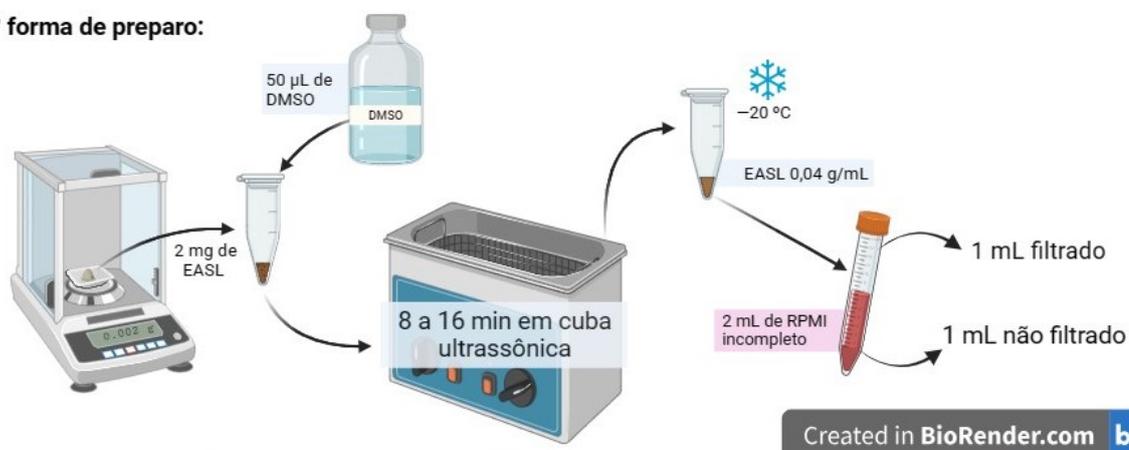


Figura 03: Preparação do extrato alcaloide de *S. lycocarpum*.

4.2.4 Cultura de células macrophage-like RAW 264.7

Foi utilizada a linhagem *macrophage-like* RAW 264.7, macrófagos isolados de ascites de camundongos infectados com o vírus da leucemia murina de Abelson, habitualmente armazenados em tanque nitrogênio líquido em eppendorfes. No momento do uso, as células foram descongeladas à temperatura ambiente e adicionadas em tubo Falcon com 10 mL de meio RPMI 1640 incompleto, isto é, sem soro fetal bovino (SFB). Em seguida, as células foram centrifugadas por 5 minutos, 98 x g, 4 °C. O sedimento foi ressuscitado em 5 mL de meio RPMI contendo SFB a 5% (meio completo, RPMI-SFB). As células foram, então, cultivadas em frascos de 25 cm² em meio RPMI suplementado com 25 mM de HEPES, 2 mM de L-glutamina, 3 mM de bicarbonato de sódio, antibióticos (penicilina G a 100 U/mL e estreptomicina a 100 μg) (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, EUA) e 5% de soro fetal bovino (Cultilab, Campinas, Brasil) inativado a 56°C por 30 minutos, 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 troca do meio RPMI-SFB 5%.

4.2.5 Avaliação da citotoxicidade do EASL pelo método de conversão do tetrazólio de metiltiazol (MTT)

A viabilidade dos macrófagos murinos da linhagem *macrophage-like* RAW 264.7 foi analisada por ensaio de MTT (tetrazólio de metiltiazol) (MOSMANN, 1983). As células foram retiradas dos frascos de cultura, utilizando-se o *cell scraper*. O número de células viáveis por mL foi determinado por contagem em câmara de Neubauer usando-se o corante vital Azul de Tripam. Os macrófagos (2×10^4 células/100 μ L/poço) foram cultivados em placas de 96 poços durante 24 horas em atmosfera úmida de 5% de CO₂ a 37 °C. Após a incubação, foi removido o meio de cultura metabolizado, as células foram lavadas com salina tamponada com fosfato (PBS) e tratadas com o EASL filtrado e não filtrado nas concentrações: 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,625, 7,812, 3,9, 1,953 μ g/mL e mantidas por 24 horas a 37 °C, 5% de CO₂. Células não tratadas com o extrato constituíram o grupo controle de viabilidade igual a 100%. Em seguida, o meio foi removido e as células foram pulsadas com 100 μ L/poço de MTT (Sigma Chemical Co.) a 0,5 mg/mL e mantidas a 37 °C e 5% de CO₂ por 4 horas. Em seguida, as partículas insolúveis de coloração roxa (cristais de formazan) produzidas por células viáveis que metabolizaram o reagente MTT foram solubilizadas com 100 μ L/poço de isopropanol. Após 30 minutos de solubilização, os resultados foram determinados pela leitura de D.O. (densidade óptica) em comprimento de onda igual a 570 nm ($\lambda = 570$ nm), em leitor de placas (VersaMax ELISA Microplate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA).

4.2.6 Cinética da produção de óxido nítrico (NO) em células RAW 264.7

Células RAW 264.7 foram cultivadas em microplacas de 96 poços, 5×10^6 células/200 μ L/poço com meio RPMI-SFB 5%. Depois de 24 h, foram tratadas com interferon gama (IFN- γ) a 2 ng/mL/poço durante 0,5, 1, 3 e 24 horas. Após os períodos de incubação, os sobrenadantes das células foram coletados em eppendorfes e centrifugados a 220 x g por 10 min, 4 °C (K3 SERIES, Centurion Scientific, Chichester, Reino Unido). Em seguida, 50 μ L dos sobrenadantes livres de células ou debris foram transferidos para uma microplaca estéril para quantificar óxido nítrico (NO) pelo método de Griess (GREEN *et al.*, 1982). Brevemente, aos sobrenadantes de cultura na microplaca foram adicionados 50 μ L do reagente de Griess (25 μ L de sulfanilamida + 25 μ L de N-(1-naftil)-etilenodiamina (NED)). Como controle, foi feita uma curva padrão utilizando 50 μ L de Na₂NO₃ em concentrações de 200 a 1,6 μ M acrescidos de 50 μ L do reagente de Griess. A seguir, foi feita a leitura de densidade óptica dos

sobrenadantes em espectrofotômetro (VersaMax ELISA Microplate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA) a 570 nm de comprimento de onda.

4.2.7 Avaliação do EASL na produção de óxido nítrico

Células RAW 264.7 foram cultivadas em microplacas de 96 poços, 5×10^6 células/200 μ L/poço com meio RPMI-SFB 5%. Depois de 24 horas, as células foram lavadas com PBS e foi determinada a concentração de óxido nítrico sob diferentes condições de tratamento, em octuplicatas:

- **Grupo 1: grupo pós-tratamento** (células estimuladas com IFN- γ e, posteriormente, tratadas com EASL; Objetivo: investigar se o EASL filtrado modula a produção de NO após um estímulo inflamatório).
 - Células RAW 264.7:
 - Estimuladas com IFN- γ (2 ng/mL) por 24 h. Em seguida, as células foram lavadas e tratadas com EASL filtrado nas concentrações 62,5, 31,25 e 15,625 μ g/mL por 24 h;
 - Estimuladas com IFN- γ (2 ng/mL) por 24 h e tratadas com DMSO filtrado, nas mesmas concentrações utilizadas na solubilização do EASL (0,16, 0,08 e 0,04%) por 24 h;
 - Estimuladas com IFN- γ , sem tratamento com EASL;
 - Sem estímulo de IFN- γ , cultivadas somente com RPMI-SFB 5%.
- **Grupo 2: grupo pré-tratamento** (células tratadas com EASL e, posteriormente, estimuladas com IFN- γ ; Objetivo: investigar se o EASL filtrado é capaz de modular a produção de NO quando utilizado previamente).
 - Células RAW 264.7:
 - Tratamento com EASL filtrado nas concentrações 62,5, 31,25 e 15,625 μ g/mL por 24 h. Em seguida, as células foram lavadas e estimuladas com IFN- γ (2 ng/mL) por 24 h;
 - Tratamento com DMSO filtrado nas mesmas concentrações utilizadas na solubilização do EASL (0,16, 0,08 e 0,04%) por 24 h e estimuladas com IFN- γ (2 ng/mL) por 24 h.
 - Estimuladas com IFN- γ , sem tratamento com EASL;
 - Sem estímulo de IFN- γ , cultivadas somente com RPMI-SFB 5%.

Para mensurar a atividade antioxidante, foi quantificado óxido nítrico nos sobrenadantes das células em cultura, em ambos os grupos, pelo método de Griess (GREEN *et al.*, 1982), (**Figura 04**) como descrito no item 1.2.6.

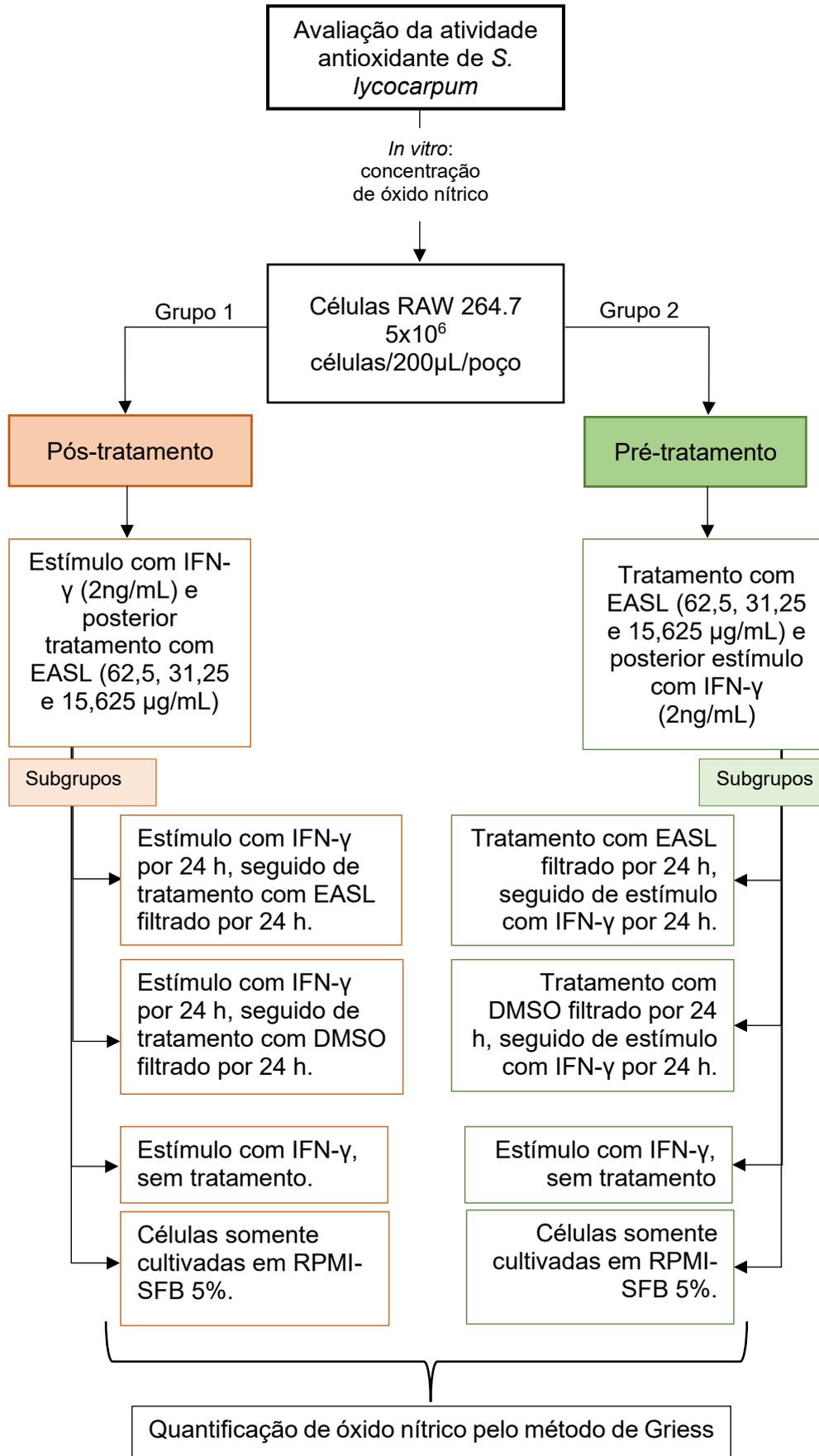


Figura 04: Fluxograma da avaliação da atividade do EASL na produção de óxido nítrico em células RAW 264.7 estimuladas com IFN-γ.

4.2.8 Análise estatística

Para a elaboração dos gráficos e a realização dos cálculos estatísticos, empregou-se o programa GraphPad Prism versão 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, EUA). Os dados foram expressos como a média aritmética \pm S.E.M (erro padrão da média). O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para averiguar se as variáveis apresentaram distribuição normal. Quando os dados não exibiram distribuição normal, as análises foram efetuadas utilizando-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn. Quando os dados apresentaram distribuição normal, utilizou-se o teste ANOVA de uma via, seguido pelo pós-teste de Bonferroni para comparações múltiplas. Assumiu-se diferença estatística significativa quando $P < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Revisão bibliográfica

Quando utilizada a palavra-chave “*Solanum lycocarpum*” somente na PubMed Central (PMC), foram encontrados 233 títulos, enquanto “*Solanum lycocarpum* and active compounds” obteve-se 137 títulos, dos quais apenas 5 não eram iguais aos da primeira busca. Ou seja, na PMC foram encontrados 238 títulos. Após leitura dos títulos, somente 28 foram selecionados para leitura de resumos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Após a leitura de resumos, 7 artigos foram selecionados para leitura completa.

Enquanto isso, na PubMed após a busca por “*Solanum lycocarpum*” foram encontrados 74 artigos, enquanto “*Solanum lycocarpum* and active compounds” resultou em 10 artigos, dos quais todos já haviam aparecido na primeira busca. Após a leitura dos 74 títulos, 40 artigos foram selecionados para leitura de seus resumos. Apenas 1 não foi selecionado para leitura completa. Dessa forma, somando as duas bases de dados (7 + 39), 46 artigos foram lidos. Ainda assim, 11 artigos foram descartados da análise bibliográfica, por não conter os critérios de inclusão.

Portanto, com as duas bases de dados, foram encontrados 312 títulos, dos quais 18 foram repetidos, resultando em 294 títulos diferentes. Desses 294, 62 foram selecionados para leitura de resumos. A partir do resumo, 46 foram selecionados para leitura completa e, finalmente, 35 foram escolhidos para realizar a análise bibliográfica.

Essa revisão narrativa da literatura foi sintetizada com os dados de maior relevância encontrados nos artigos, organizados no **Quadro 01**.

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
01	MORAIS <i>et al.</i> , 2022.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutas maduras	Extrato etanólico e frações: hexano (HEX), acetato etílico (AC) e hidroetanol (HE)	<p>Teste de Folin-Ciocalteu (estimar conteúdo fenólico);</p> <p>Método do cloreto de alumínio (estimar teor de flavonóides totais);</p> <p>Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH;</p> <p>Ensaio de poder antioxidante redutor férrico (FRAP);</p> <p>Avaliação do efeito anti-inflamatório de frações por edema de pata induzido por carragenina em camundongos;</p> <p>Análise de frações por cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS);</p> <p>Análises qualitativas e quantitativas por LC-DAD-MS;</p>	<p>Ácido hexônico</p> <p>Ácido cafeicost</p> <p>Robeneoside B</p> <p>Isômero solanandaine</p> <p>Casianina</p> <p>Peiminine</p> <p>Solasodina</p>	<p>A fração AC apresentou maior teor de compostos fenólicos totais e maior atividade antioxidante nos dois ensaios realizados (DPPH e FRAP). Porém, não apresentou efeito anti-inflamatório no ensaio da carragenina.</p> <p>As frações HEX e HE exibiram atividade anti-inflamatória significativa (na fase tardia) no modelo de edema de pata induzido por carragenina.</p>

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
02	FURTADO <i>et al.</i> , 2022.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutas	Solamargina isolada do extrato alcaloide	Experimentos <i>in vivo</i>: Camundongos machos C57BL/6. Indução e tratamento de melanoma; Análise histopatológica; Análise bioquímica; Ensaio cometa e micronúcleo	Solamargina	Solamargina teve efeito antitumoral sem causar dano ao DNA e nem às células saudáveis. Diferentemente da cisplatina (controle positivo) que conseguiu diminuir bastante o tumor, mas reduziu o peso corporal e dos órgãos, causou nefrotoxicidade e supressão das células da medula óssea.
03	PEREIRA <i>et al.</i> , 2021.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutas	Literalmente as frutas	Monitoramento da maturação dos frutos; Taxa respiratória; Análise físico-química; Firmeza; Cor instrumental; Perfil de hidratos de carbono; Perfil de fenólicos e alcaloide (UHPLC); Análise de redes moleculares; Capacidade antioxidante.	Ácidos fenólicos (principalmente ácidos clorogênicos) ácido p-cumaroilquínico Solamargina Solasonina 27 glicoalcalóides diferentes, mas todos com a mesma porção de aglicona, tipo solasodina.	Durante o amadurecimento houve redução de quase 90% de solamargina na polpa e no teor de alcaloides. As amostras verdes foram mais ricas em alcaloides e são as mais importantes para a atividade antioxidante.
04	GUIMARÃES <i>et al.</i> , 2021.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Folhas	Extrato hidroalcoólico	Caracterização fitoquímica Análise CG-MS	Caracterização fitoquímica: compostos fenólicos,	O extrato diminuiu efeitos da polidipsia, polifagia e diurese.

					Indução de diabetes mellitus em camundongos machos Swiss Análise histológica Teste de toxicidade	flavonoides, saponinas e tanino. Não foram encontrados alcaloides. Análise CG-MS: L-alanina L-Valina L-Prolina Ácido butanodióico Serina L-Treonina Eritriol D-frutose beta-D-Galactofuranose Mio-inositol Ácido octadecanóico alfa-tocoferol (vitamina E)	Não houve toxicidade aguda quando administrado via oral. O tratamento com o extrato evitou a progressão das alterações anatômicas, que podem ser causadas pela aloxana, bem como complicações da hiperglicemia no fígado e nos rins. Foram observadas ações regenerativas nas ilhotas pancreáticas, sugerindo que as propriedades protetoras do extrato estão além da melhora da hiperglicemia na dose de 125 mg/kg.
Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
05	PEREIRA <i>et al.</i> , 2020.	<i>Solanum lycocarpum</i> St. Hill	Frutas	Amido	Efeito do amido de fruta-do-lobo no crescimento de cepas probióticas; Avaliação sobre o crescimento via número de células viáveis e atividade metabólica; Quantificação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)	-	O amido de fruta-do-lobo promoveu o crescimento das cepas probióticas dos gêneros <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> testadas, assim como o reconhecido prebiótico FOS, ao qual o amido foi comparado. Houve também produção de AGCC, principalmente acetato.

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
06	MORAIS <i>et al.</i> , 2020.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutas maduras	Extrato etanólico (EE)	<p>Teor de fenólicos totais; Teor total de flavonoides; Análise por meio de LC-DAD-MS; Ensaio de DPPH;</p> <p><i>In vivo</i>: camundongos machos swiss: Edema de pata induzido por carragenina; Análises histopatológicas; Ensaio de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético; Nocicepção induzida por formalina; Envolvimento do sistema opiérgico; Ensaio da placa quente.</p>	<p>Ácido hexônico di-O-hexosídeo N 1,N10-bis-(diidrocalcalin)espermidina ácido 3,5-di-O-E-cafeoilquínicoSt Glicoalcalóide esteroidal (robeneoside B ou isômero hidroxisolasonina) Glicoalcalóide esteroidal (isômero solanandaine) ácido 4,5-di-O-E-cafeoilquínicoSt Ácido O-cumaroilcafeoilquínico ácido 3,4,5-tri-O-E-tricaffeoilquínico Alcaloide glicosilado esteroidal (casianina ou β2-isômero solanina) Peiminine Solasodina</p>	<p>O extrato etanoico nas concentrações de 1 e 10 µg/mL, apresentou maior potencial antioxidante do que o padrão BHT. Na dose de 300 mg/kg, em 1, 2, 4 e 6 horas após a administração de carragenina, o EE inibiu o edema de pata em 80,00%, 76,92%, 88,89% e 90,91%, respectivamente. O EE e indometacina reduziram significativamente a migração celular em relação ao controle negativo. EE foi mais efetivo do que a indometacina em inibir nocicepção induzida pelo ácido acético e em diminuir o tempo de lambadura. EE na dose de 300mg/kg exibiu efeito antinociceptivo semelhante à sulfato de morfina, porém, o mecanismo de ação não envolveu o sistema opioidérgico.</p>
07	PEREIRA <i>et al.</i> , 2019.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Polpa, casca e sementes	Extrato bruto	Análise de: composição centesimal, pH,	<p>Compostos orgânicos voláteis: Butanoato de metila</p>	As frutas analisadas podem contribuir em parte para a ingestão diária de fibras e frutanos e podem

		<i>Solanum oocarpum</i>			sólidos e solúveis totais, perfil de hidratos de carbono, mono e dissacarídeos, oligossacarídeos, minerais e compostos orgânicos voláteis HS-SPME Análise GC-MS Análise de compostos fenólicos e capacidade antioxidante Capacidade de absorção de radicais oxigenados (ORAC)	Butanoato de etila Hexanal Hexanoato de metilo Octanoato de metilo Butanoato de hexila Ácido hexanóico Compostos fenólicos: Caffeoilputrescina Glucosídeo de ácido dihidroferúlico Ácido clorogênico Rutina Kaempferol-diglucosídeo	ser consideradas fonte de cobre e magnésio. A polpa e a casca de juá-açu apresentam maior potencial de capacidade antioxidante.
Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
08	ANDRADE <i>et al.</i> , 2016.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutas verdes	Extrato hidroalcolico	<i>In vitro</i> : células V79 Determinação de citotoxicidade por meio do ensaio de eficiência clonogênica. Ensaio de micronúcleo e ensaio cometa. Cálculo da redução percentual de danos ao DNA.	Solasonina (6,57%) Solamargina (4,60%)	Houve citotoxicidade celular nas concentrações 256 e 128 µg/mL. Não houve efeito genotóxico nas concentrações 16, 32 e 64 µg/mL, além de reduzir a frequência de micronúcleos e a extensão do dano ao DNA induzido pelo MMS.
9	LEZAMA-DAVILA <i>et al.</i> , 2016.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato etanólico	<i>In vitro</i> : macrófagos e células dendríticas dos camundongos e RAW.	Solasonina (44,4%) Solamargina (45,1%)	O IC ₅₀ para parasitas tratados com solamargina e solasonina foram 36,5 µM e 35 µM, respectivamente,

Infecção das células
por parasitas DsRed
Leishmania mexicana.
Citometria de fluxo
para analisar morte de
promastigota
Teste de viabilidade de
macrófagos
Ensaio de célula
repórter NF- κ B/AP-1
Determinação dos
níveis de óxido nítrico
e citocinas.
Citometria baseada em
imagem

significativamente menores que a do medicamento referência (251,3 μ M). O índice terapêutico em células dendríticas é consideravelmente maior para solamargina e solasonina do que para o medicamento de referência. Entretanto, nos macrófagos, apenas o índice terapêutico da solasonina, e não da solamargina, foi superior ao da droga de referência. Quando as células foram infectadas, ambos os alcaloides apresentaram maior atividade (menor IC₅₀) do que o do estibogluconato de sódio. Solamargina e solasonina induziram a expressão de NF- κ B/AP-1 a 10 μ M. Macrófagos ou células dendríticas cocultivados com solamargina, reduziram a produção de NO em células previamente tratadas com LPS e IFN- γ para induzir a produção de NO. As células dendríticas estimuladas com IFN- γ + LPS, seguidas de tratamento com solamargina, mostraram um aumento significativo na produção de IL-6, o que não foi observado quando foram tratadas com solasonina.

10	SILVA <i>et al.</i> , 2015.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos verdes e maduros	Óleos de frutos verdes (OUF) Óleos de frutos maduros (ORF) Ácidos graxos de frutos verdes (FAUF) Ácidos graxos de frutos maduros (FARF) Ésteres metílicos de frutos verdes (MEUF) Ésteres metílicos de frutos maduros (MERF).	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas Atividade larvicida contra <i>Culex quinquefasciatus</i>	Ácido oleico Ácido linoleico Ácido palmítico Ácido esteárico	Frutos verdes apresentaram alto teor de ácido linoleico; e nos frutos maduros, ácido palmítico e o ácido oleico. Os óleos, ácidos graxos e ésteres metílicos de <i>S. lycocarpum</i> apresentaram o maior efeito larvicida (57,1-95,0%) na concentração de 100mg/L (LC ₅₀ entre 0,70 e 27,54mg/L), demonstrando atividade larvicida mais potente que a de outras espécies vegetais do gênero <i>Solanum</i> . OUF, FAUF, FARF e MERF apresentaram as menores CL 90 (139,47, 93,03, 147,02 e 125,13mg/L, respectivamente) e foram, portanto, as mais tóxicas das frações contra <i>C. quinquefasciatus</i> .
Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
11	MARTINS <i>et al.</i> , 2015.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato Bruto (EB) Fração Etanol (FE)	Isolamento de solamargina e solasonina	Solamargina (Sg) Solasonina (Sn)	EB: 4,6% de Sn; 4,4% de Sg FE: 15,3% de Sn; 35,7% de Sg. Todas as amostras apresentaram atividade anti-giárdia, sendo Sn+Sg

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
				Fração acetato de etila	Ensaio de inibição de crescimento. <i>In vitro</i> : <i>G. lamblia</i> Ensaio de citotoxicidade. <i>In vitro</i> : macrófagos J774		a mais ativa entre as amostras analisadas. EB e Sn apresentaram atividade citotóxica aos macrófagos.
12	DA COSTA <i>et al.</i> , 2015.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Folhas	Extrato etanólico (EE) e frações: Hexano (hex) Diclorometano (DCM) Acetato de etila (Ac) Hidroetanol (HE)	Teor de flavonoides: método de Dowd Perfis fenólicos por HPLC-DAD Ensaio de sequestro de radicais DPPH Citotoxicidade: MTT na linhagem celular LLC-MK2 MIC e MBC com: • <i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778 • <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 19433 • <i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 15315 • <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 • <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175	Fração diclorometano: flavona (apigenina) Fração acetato de etila: flavonol (kaempferol)	Ensaio de sequestro de radicais DPPH: os menores IC ₅₀ foram de Ac (1,82µg/mL), HE (3,46µg/mL) e DCM (4,29 µg/mL), sendo melhor que o antioxidante comercial BHT (16,36 µg/mL), mas não que o ácido ascórbico (1,62 µg/mL). Teor de flavonoides: As frações diclorometano, acetato de etila e hidroetanol apresentaram os maiores teores de flavonoides totais: 168,00, 184,00 e 105,00 µg equivalentes à rutina/mg. Não foram detectados compostos fenólicos no extrato etanólico e nas frações hexânica e hidroetanol. MTT: a fração Ac apresentou menor efeito citotóxico (CC ₅₀ = 9975 µg/mL). DCM também apresentou pouco efeito citotóxico (165,70 µg/mL), quando comparado às outras frações, as quais apresentaram efeito citotóxico: EE

					<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> ATCC 43895 • <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 27736 • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 25853 <p>Atividade anti-inflamatória <i>in vivo</i> (camundongos Swiss) por meio do ensaio de edema induzido por carragenina.</p>	(10,20 µg/mL), Hex (13,51 µg/mL) e HE (25 µg/mL). Atividade antibacteriana: nenhuma das frações apresentou ser boa atividade antibacteriana. Atividade anti-inflamatória: HE e Ac a 150mg/kg suprimiram a formação de 60% e 80%, respectivamente, do edema local após 4 h de injeção de carragenina. Após 6 h do mesmo estímulo, o edema foi suprimido em 67% por HE e 75% por Ac.	
Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
13	MORAIS <i>et al.</i> , 2014.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos maduros	<p>Extrato etanólico (EE) e frações:</p> <p>Hexano (hex) Diclorometano (DCM) Acetato de etila (Ac) Hidroetanol (HE)</p>	<p>Ensaio de sequestro de radicais DPPH Perfis fenólicos por HPLC-DAD Citotoxicidade: MTT na linhagem celular LLC-MK2 MIC e MBC com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacillus cereus</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Listeria monocytogenes</i> • <i>Streptococcus mutans</i> 	<p>Nas frações EE, DCM e Ac: ácido caféico e ácido clorogênico (ácidos cinâmicos)</p>	<p>Ensaio de sequestro de radicais DPPH: os menores IC₅₀ foram de Ac (2,96 µg/mL) e DCM (8,38 µg/mL), sendo melhor que o antioxidante comercial BHT (16,36 µg/mL), mas não que o ácido ascórbico (1,62 µg/mL). MTT: a fração Hex apresentou menor efeito citotóxico com CC₅₀ >400 µg/mL. A fração EE e HE apresentaram citotoxicidade moderada, com valores de CC₅₀ de 59,20 e 51,97 µg/mL, respectivamente. As frações DCM e Ac exibiram pouca atividade</p>

					<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> 	<p>citotóxica, com valores de CC₅₀ de 161,90 e 190,20 µg/mL, respectivamente.</p> <p>MIC e MBC: A fração DCM foi mais ativa que o controle positivo contra <i>L. monocytogenes</i>, com valor MIC de 31 µg/mL. Fração Hex apresentou atividade inibitória contra <i>K. pneumoniae</i> na concentração 250 µg/mL. EE apresentou boa atividade bacteriana contra <i>L. monocytogenes</i> (250 µg/mL).</p>	
Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
14	PEREIRA <i>et al.</i> , 2014.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos verdes	Extrato metanólico e frações: Hexano (hex), diclorometano (DCM), acetato de etila (AC) e hidrometanólico (HM).	Testes fitoquímicos; Teste de mortalidade em larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i>	<p>Extrato metanólico: cumarinas, flavonoides e taninos.</p> <p>DCM: saponinas, flavonoides, cumarinas, taninos, terpenos/esteróis</p> <p>Hex: alcaloides e cumarinas.</p> <p>AC: flavonoides, cumarinas e taninos</p> <p>HM: flavonoides, cumarinas, taninos e terpenos/esteróis</p>	As frações DCM e AC apresentaram o maior efeito larvicida na concentração de 200mg/L (83,3% e 86,7%, respectivamente), chegando a 90% nas concentrações 387,18 e 271,57mg/L, respectivamente.
15	MUNARI <i>et al.</i> , 2014.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato alcaloide	Análise por HPLC-DAD	Solasonina Solamargina	Os camundongos Swiss tratados por 15 dias com doses ≤60 mg/kg de

					Experimentos <i>in vivo</i> (camundongos Swiss machos e ratos Wistar machos): Avaliação genotóxica e antigenotóxica; Ensaio do micronúcleo e cometa; Avaliação anticarcinogênica;		extrato não apresentaram sinais de toxicidade. Contudo, para os ratos Wistar tratados por quatro semanas levou a um menor ganho de peso. O extrato demonstrou ausência de genotoxicidade, efeito protetor contra danos cromossômicos em células da medula óssea e contra danos ao DNA em células hepáticas de camundongos. Apresentou atividade anticarcinogênica.
Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
16	MUNARI <i>et al.</i> , 2014.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato glicocalcoide	Análise por HPLC-DAD Atividade antiproliferativa (Kit de Ensaio Colorimétrico Toxicológico) em células tumorais Linhagens utilizadas: V79, GM07492A, B16F10, MCF-7, HepG2, HT29, HeLa, MO59J, U343 e U251.	Solasonina (Sn) Solamargina (Sg)	O efeito antiproliferativo mais pronunciado foi observado contra a linhagem HepG2, com valores IC ₅₀ de 9,60 µg/mL (extrato), 4,58 µg/mL (Sg) e 6,01 µg/mL (Sn). Solamargina apresentou os menores valores IC ₅₀ para as diferentes linhagens de células tumorais testadas. A atividade antiproliferativa das drogas padrão foi menor do que as observadas para os compostos testados.
17	MOREIRA <i>et al.</i> , 2013.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato etanólico	Ensaio de Atividade Tripanocida (MTT)	Solamargina	Entre os extratos de <i>S. palinacanthum</i> e <i>S. lycocarpum</i> não houve diferença estatística (IC ₅₀ 175,9µg/mL e 194µg/mL,

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
		<i>S. palinacanthum</i>					respectivamente). A Solarmargina isolada apresentou IC ₅₀ semelhante ao controle positivo benzonidazol (15,3µg/mL e 9,0µg/mL, respectivamente).
18	MIRANDA <i>et al.</i> , 2013.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato Alcaloide	Análise HPLC-DAD Ensaio de citotoxicidade (MTT) (linhagem celular: LLCMK ₂) Atividade anti-leishmania	Solasodina Solasonina Solamargina	MTT: nenhuma das amostras mostrou citotoxicidade Atividade anti-leishmania: as amostras testadas apresentaram efeito anti-leishmania com doses menores encontradas no ensaio de citotoxicidade, com exceção da solasodina. A mistura de solasodina+solamargina apresentou efeitos anti-leishmaniose parecidos com o controle positivo Anfotericina B. Ambos os efeitos (citotoxicidade e leishmanicida) apresentaram menor IC ₅₀ no tempo de 72h para todas as amostras.
19	MIRANDA <i>et al.</i> , 2013.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato alcaloide	Experimento <i>in vivo</i> : camundongos Swiss fêmeas infectadas com <i>Schistosoma mansoni</i> Contagem de ovos Contagem de macrófagos peritoneais		Foram testadas as doses de 10, 20 e 40 mg/kg/dia do extrato alcaloide. A dose de 20 mg/kg/dia entre 37 e 41 dias após a infecção foi a que obteve melhores resultados: maiores números de macrófagos, maiores concentrações de NO, maior produção de IFN-gama, menor

					Medição de produção de NO Ensaio de IFN- γ Observações histológicas		contagem de ovos e bons resultados quanto ao número de granulomas encontrados no fígado dos camundongos. No entanto, entre os dias 45 e 49 pós-infecção, o controle positivo praziquantel obteve resultados melhores do que o extrato em todas as concentrações na maioria dos ensaios, menos na observação histológica de granulomas, na qual todas as concentrações do extrato apresentaram bons resultados quando comparado com o grupo controle negativo.
Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
20	MIRANDA <i>et al.</i> , 2012.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato alcaloide	Análise por HPLC-DAD Estudos <i>in vitro</i> com <i>Schistosoma mansoni</i> (ensaio esquistossomicida)	Solamargina Solasonina Solasodina	Extrato alcaloide (20, 32 e 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$), solamargina (32 e 50 μM), solasonina (50 μM) e mistura equimolar de glicoalcalóides (20, 32 e 50 μM) causaram a morte de 100% dos parasitas em 24 h. Diminuição na atividade motora em 24 h foi observada para todos os vermes adultos expostos ao extrato alcaloídico (20, 32 e 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$), solamargina (32 e 50 μM), solasonina (50 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e mistura equimolar de glicoalcalóides (20, 32 e 50 μM).

N°	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
21	MUNARI <i>et al.</i> , 2012.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato alcaloide (EA)	Análise por HPLC-DAD Experimentos <i>in vitro</i> (células V79): Ensaio de formação de colônias; Ensaio de apoptose e necrose; Ensaio cometa e de aberração cromossômica;	-	<p>Quanto à produção de ovos, em concentrações que não matam os vermes, não houve resultados estatisticamente significativos entre as amostras e grupos controle. Contudo, a maioria dos ovos incubados na presença dessas amostras não desenvolveram.</p> <p>Ensaio de formação de colônias: Apenas as concentrações de 64, 128 e 256 µg/mL de EA apresentaram efeito tóxico sobre as células.</p> <p>Ensaio de apoptose e necrose: A concentração de 64 µg/mL de EA mostrou aumento significativo na morte celular por apoptose e necrose, enquanto as concentrações de 128 e 256 µg/mL de EA demonstraram aumento significativo na morte celular por necrose.</p> <p>Ensaio cometa e de aberração cromossômica: O EA não apresentou atividade genotóxica em células V79. Quando as células foram expostas ao agente genotóxico MMS, EA mostrou redução de 30,1% a 54,1% para a % de DNA na cauda e de 40% a 52%</p>

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
22	TAVARES <i>et al.</i> , 2011.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos verdes	Extrato hidroalcoólico (EH)	Quantificação de solasonina e solamargina em HPLC. Estudo <i>in vitro</i> : células V79. Ensaio de aberrações cromossômicas. Ensaio de micronúcleo com células da medula óssea de camundongos machos Swiss.	Solamargina Solasonina	para a frequência de células com aberrações cromossômicas. Não foram observadas diferenças significativas na frequência de aberrações cromossômicas entre culturas tratadas com 16, 32 ou 64 µg/mL de EH e o controle negativo. O tratamento com 16, 32 ou 64 µg/mL de EH + Doxorrubicina (DXR) resultou em uma redução significativa na frequência de aberrações cromossômicas em comparação ao tratamento apenas com DXR Não foi observado citotoxicidade nas células da medula óssea.
23	SOARES-MOTA <i>et al.</i> , 2010.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos verdes	Frutos verdes secos misturados a 10% na ração dos ratos	<i>In vivo</i> : ratos Wistar machos e fêmeas Análise de amostras sangue; Avaliação de órgãos.	-	Ratos machos ganharam menos peso do que fêmeas. Os parâmetros bioquímicos séricos mostraram reduções de triglicérides em ratos machos e fêmeas tratados, enquanto nas fêmeas também houve aumento dos níveis de albumina e ALT, mas redução dos níveis de proteína total. Os ratos machos tratados apresentaram diminuição significativa nos pesos da glândula adrenal, baço, coração, rins e timo.

							<p>Por outro lado, observou-se aumento dos pesos relativos do coração, epidídimos direito e esquerdo, pulmões, vesículas seminais e testículos esquerdo e direito.</p> <p>Nas fêmeas, poucas diferenças significativas foram observadas nos pesos relativos do coração, ovário esquerdo e pulmões.</p> <p>Durante a necropsia, não foram observadas lesões macroscópicas significativas em ratos machos ou fêmeas de nenhum dos grupos estudados.</p>
Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
24	YOSHIKAWA <i>et al.</i> , 2007.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos	Extrato metanólico	<p>Identificação e isolamento de compostos (cromatografia em coluna)</p> <p><i>In vivo</i>: ratos wistar machos</p> <p>Mensuração de glicose sérica em ratos estimulados com sacarose</p> <p>Medição do tempo de esvaziamento gástrico em camundongos</p>	<p>Solamargina</p> <p>Robeneosídeo A</p> <p>Solasonina</p> <p>Robeneosídeo B</p> <p>12-hidroxisolasonina</p>	<p>Solamargina e Solasonina mostraram atividades inibitórias significativas contra o aumento dos níveis séricos de glicose, sendo solamargina mais potente do que solasonina.</p> <p>Ambos os alcaloides suprimiram significativamente o tempo de esvaziamento gástrico em camundongos, na dose de 50 mg/kg.</p>

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
25	SCHWARZ <i>et al.</i> , 2007.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos verdes	Frutos secos misturados a 10% na ração de ratas	<i>In vivo</i> : ratas Wistar prenhes. Análise de parâmetros reprodutivos e estudo histológico	Solamargina Solasonina	<p>O estudo fitoquímico mostrou que os frutos verdes contêm 1,85% de alcaloides totais, sendo 0,06% de solamargina e 0,09% de solasonina. A adição das frutas-do-lobo na dieta de ratas grávidas induziu diminuição do peso corporal delas. Não houve diferenças no consumo de água e comida, os níveis séricos dos hormônios se mantiveram normais, assim como a estrutura dos tecidos.</p> <p>Porém, cinco ninhadas experimentais (20% do número total de ninhadas tratadas) apresentaram um ou dois filhotes mortos ao nascimento, contra nenhum nas ninhadas controle.</p> <p><i>S. lycocarpum</i> não demonstrou toxicidade para as mães, mas sim para os filhotes.</p>
26	PEREZ <i>et al.</i> , 2006.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos		<i>In vivo</i> : ratos Wistar machos diabéticos Análise do sangue	-	<p>A dose de 1000mg/kg diariamente causou efeito redutor da glicemia. O extrato não induziu ganho ou perda de peso corporal e o consumo alimentar não diferiu entre os grupos e não foram observadas lesões na mucosa gástrica.</p>

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
27	SCHWARZ <i>et al.</i> , 2005.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos verdes	Frutos secos misturados a 10% na ração de ratas	<i>In vivo</i> : ratas Wistar prenhes e seus filhotes. Estudos do comportamento sexual Determinação dos níveis de monoamina	Solamargina Solasonina	<p>Houve níveis mais baixos de NO nos grupos tratados com SL.</p> <p>Uma dieta contendo 10% de SL resulta em fraca toxicidade materna e efeitos fetotóxicos. Houve prejuízo no comportamento sexual feminino e no desenvolvimento prejudicado do testículo em ratos adultos. O fruto parece perturbar o período de organização cerebral por alterar os níveis de monoaminas centrais. Houve diferença no peso corporal entre fêmeas controladas e expostas ao fruto.</p>
28	SCHWARZ <i>et al.</i> , 2005.	<i>Solanum lycocarpum</i>	Frutos verdes	Frutos secos misturados a 10% na ração de ratas	<p><i>In vivo</i>: ratas Wistar prenhes e seus filhotes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testes de fertilidade; • Medição de hormônios sexuais nas fezes; • Estudos do comportamento sexual 	-	<p>Não houve alterações significativas quanto ao número de corpo lúteo no ovário direito, perdas pré-implante e porcentagem de fetos vivos. Os machos experimentais apresentaram comportamento sexual normal, motivação e eficiência copulatória, enquanto as fêmeas experimentais apresentaram comportamento sexual prejudicado. Nenhuma alteração na síntese dos hormônios sexuais foi detectada.</p>

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
29	MARUO; BERNARDI; SPINOSA, 2003.	<i>S. lycocarpum</i>	Frutos	Frutas secas, misturadas a 3% na ração dos animais	<p><i>In vivo</i>: ratos Wistar machos e fêmeas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controle do ciclo estral • Avaliação de órgãos masculinos e femininos • Análise de amostras de sangue 	-	<p>3% de <i>S. lycocarpum</i> na dieta das ratas não alterou o ciclo estral delas. No entanto, houve uma redução do peso do útero e do fígado. Já nos ratos, nenhuma alteração foi relatada. Também não foi observado diferenças nos valores de enzimas e proteínas do sangue de ambos os sexos.</p>
30	MARUO <i>et al.</i> , 2003.	<i>S. lycocarpum</i>	Frutos	Frutas secas, misturadas a 3% na ração dos animais	<p><i>In vivo</i>: ratos Wistar-Han machos e fêmeas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controle do ciclo estral • Diagnóstico da gravidez e desempenho reprodutivo materno • Avaliação fetal 	-	<p>O peso placentário foi diminuído e o número médio de filhotes fêmeas foi ligeiramente alto no grupo de ratas que receberam a planta durante a organogênese quando comparado ao grupo controle. Quando comparado ao grupo controle, não houve diferença de peso, número de corpos lúteos, implantes e taxa de perda pré e pós implante. Quanto aos filhotes, não houve fetos mortos e o peso deles não foi diferente. No entanto, houve mais hemorragia do bulbo olfatório no grupo que recebeu a planta durante o pré-implante e aumento da esternobra disforme nos animais</p>

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
31	VIEIRA Jr <i>et al.</i> , 2003.	<i>S. lycocarpum</i>	Frutos	Fração alcaloide (AF) e extrato etanólico (EE)	<p><i>In vivo</i>: camundongos Swiss machos</p> <p>Efeito no comportamento espontâneo;</p> <p>Contorções abdominais induzidas por ácido acético;</p> <p>Teste de movimento da cauda;</p> <p>Sono induzido por pentobarbital;</p> <p>Teste de edema de orelha induzido por óleo de cróton;</p> <p>Peritonite induzida por carragenina;</p>	-	<p>tratados com a planta durante a organogênese.</p> <p>Quando administrado via intraperitoneal, o EE (0,5, 1,0, 1,5 e 2,0 g/kg) causou morte 30 minutos a 24 horas após o tratamento, sendo o efeito mais rápido com doses mais elevadas.</p> <p>As concentrações de EE a 0,5, 1,0 e 2,0 g/kg via oral produziram uma inibição significativa relacionada à dose de contorções abdominais induzidas por ácido acético de 25,7, 33,1 e 42,6%, respectivamente. A dose mais baixa do extrato testada produziu inibição da constrição abdominal comparável à da indometacina (10 mg/kg), que produziu uma inibição de 30,6%. EE não mostrou efeitos analgésicos no teste de movimento da cauda. EE não aumentou a latência ou a duração do tempo de sono. EE e AF foram capazes de inibir o edema de orelha. 100mg/kg de AF produziu 48,9% de inibição do edema, enquanto a dexametasona (2 mg/kg, p.o.), usada como medicamento de referência,</p>

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
32	CHANG <i>et al.</i> , 2002.	<i>S. lycocarpum</i>	Frutos	Pó do fruto (gavagem oral)	<p><i>In vivo</i>: ratos Wistar</p> <p>Toxicidade materna:</p> <p>Peso corporal, ingestão alimentar, piloereção, diarreia, atividade locomotora, sangramento vaginal e óbitos.</p>	-	<p>produziu uma inibição significativa de 71,4% em comparação ao controle.</p> <p>1 mg/kg de AF produziu inibição da migração leucocitária comparável àquela induzida pela dexametasona (1,0 mg/kg, s.c.), que produziu 40,7% de inibição.</p> <p>Em nenhum dos grupos experimentais foram observados mortes maternas, alterações locomotoras, sangramento vaginal, diarreia ou piloereção e nem nos pesos ovarianos. Também não houve diferença estatística nos índices de implantação, reabsorção e mortalidade. O peso corporal fetal foi semelhante nos dois grupos e não foram observadas má-formações externas.</p> <p>Entretanto, observou-se redução significativa nos pesos placentários do grupo tratado quando comparado ao grupo controle. Também houve redução do tamanho dos pulmões e rins dos fetos do grupo tratado.</p>

Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
33	PETERS <i>et al.</i> , 2001	<i>S. lycocarpum</i>	Não comenta	“pó da lobeira” (gavagem oral)	<i>In vivo</i> : ratos Wistar Análise de células embrionárias	-	A administração de SL em ratas prenhes não mostrou sinais clínicos significativos de toxicidade. O número médio de blastocistos expandidos obtidos no flushing do corno uterino foi semelhante em todos os grupos experimentais A proporção de blastocistos em relação ao total de pré-embriões foi alta em todos os grupos experimentais e o número de pré-embriões degenerados foi desprezível.
34	DALL’AGNOL; POSER, 2000.	<i>S. lycocarpum</i>	Frutos verdes e polvilho comercial (500mg)		Triagem fitoquímica; Determinação de alcaloides	Análise fitoquímica dos frutos: solasodina Frutos e polvilho: Polissacarídeos (pectina, mucilagem e amido).	Não foram detectados flavonoides e taninos. No polvilho não foram encontrados os alcaloides esteroidais.
Nº	Autor, ano	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal(is) utilizado(s)	Modelo experimental	Compostos bioativos identificados	Resultados
35	SÁ <i>et al.</i> , 2000	<i>S. lycocarpum</i>	Fruto	Pó do fruto	<i>In vivo</i> : Ratos Wistar machos adultos e camundongos Swiss Ratos: Tratados com o pó do fruto (0,5mL,	-	Ratos: 60mg/15mL de água não produziu perda ou ganho de peso significativo dos órgãos. 120 mg/15 ml de água gerou ganho de peso significativo na hipófise. Camundongos:

60mg/15mL de água
ou o dobro)

Camundongos:

Tratados com o pó do

fruto (0,5mL,

30mg/15mL de água

ou o dobro)

Gavagem oral

Análise de testículos,

epidídimo esquerdo,

vesícula seminal,

próstata ventral e

hipófise

Contagem de

espermatozoides

30mg/15mL de água aumentou
significativamente os pesos do
epidídimo esquerdo, vesícula
seminal e próstata ventral.

60mg/15mL de água não gerou
perda ou ganho de peso, mas reduziu
o peso da próstata ventral.

Ratos e camundongos não tiveram a
concentração de espermatozoides
alterada em nenhuma dose.

O número total de artigos encontrados que utilizaram os frutos-do-lobo em suas análises foi 32 (91,4%), dos quais 8 (22,9%) utilizaram frutos verdes, 3 (8,6%) os frutos maduros, 1 (2,9%) utilizou ambos e 20 (57,1%) analisaram frutos verdes ou maduros (não especificaram). Houve somente 2 estudos (5,7%) com as folhas da lobeira e 1 que não especificou qual parte da planta foi usada (**Figura 05**).

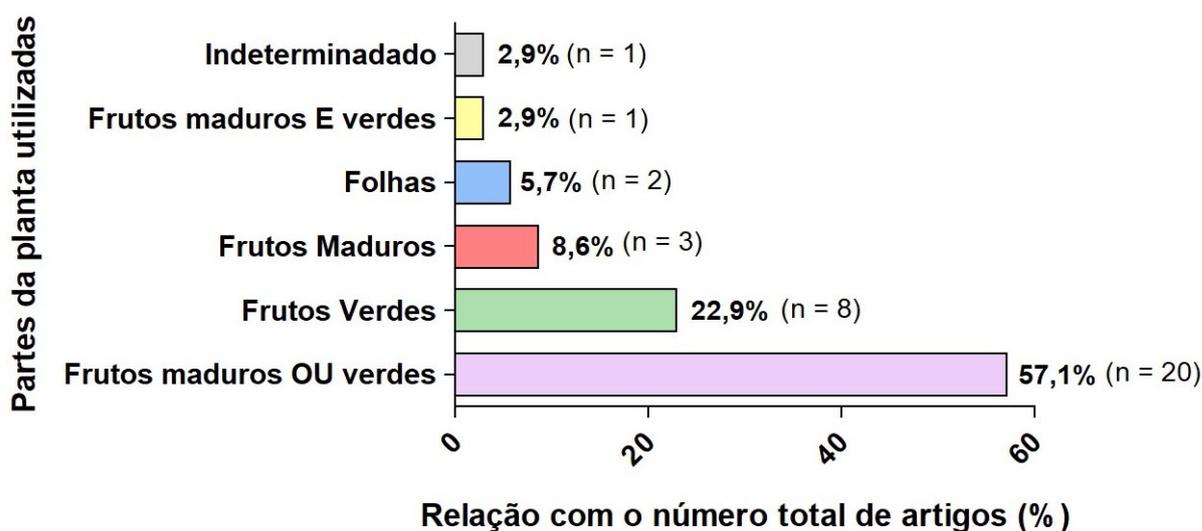


Figura 05: Relação entre as partes de *S. lycocarpum* utilizadas e o número total de artigos selecionados (n = 35; 100%).

A partir desses frutos e folhas, derivou-se o material de estudo dos artigos. A maioria utilizou extratos, principalmente o etanólico e o extrato alcaloide, mas além deles também houve extratos hidroalcoólicos, metanólicos e brutos e somente 1 utilizou extrato glicoalcaloide. No entanto, alguns estudos obtiveram frações a partir dos extratos, como frações de acetato de etila, hexano, diclorometano, hidroetanol, hidrometanólica, alcaloide e fração de etanol. Outros, utilizaram os extratos como “matéria-prima” para isolar e utilizar os compostos bioativos mais comuns da *S. lycocarpum*: solamargina, solasonina e solasodina (**Figura 06**).

Quanto à caracterização fitoquímica, foram identificados em sua maioria compostos fenólicos (ácido clorogênico e ácido cinâmico e seus derivados), glicoalcaloides (solamargina e solasonina e seus derivados), alcaloides (predominantemente peiminine), alcaloides esteroidais (na maior parte solasodina e seus derivados) e flavonoides (principalmente apigenina e kaempferol).

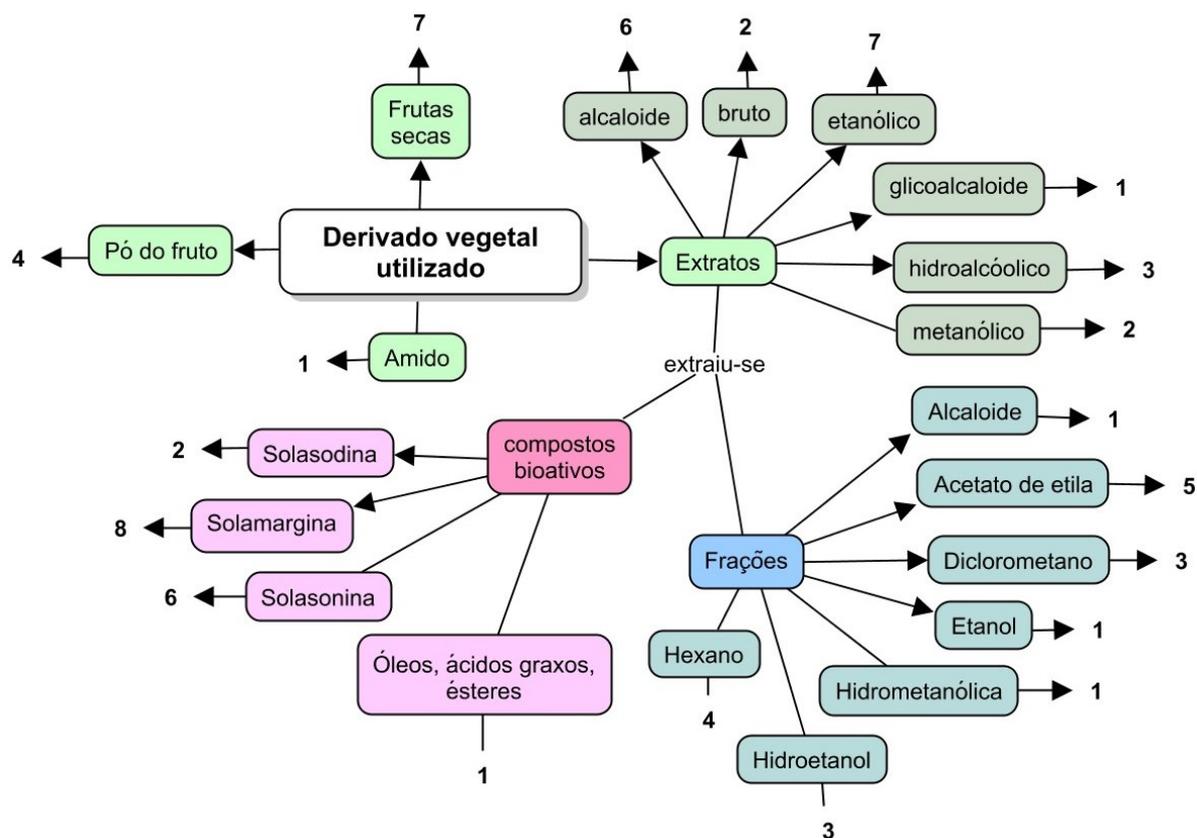


Figura 06: Diagrama representativo de: (i) tipos de derivados vegetais obtidos da espécie *S. lycocarpum*; (ii) subtipos de extratos vegetais; (iii) frações obtidas dos extratos; (iv) compostos bioativos isolados a partir dos extratos. Os números correspondem à frequência de cada item no conjunto dos artigos selecionados nesta revisão.

Ao analisar a relação entre o número de artigos e os efeitos biológicos descritos pelos autores dos artigos selecionados, nota-se que a maioria dos estudos desta revisão bibliográfica avaliou principalmente: efeitos anti-parasitário; saúde reprodutiva de ratos e/ou camundongos, que envolvem estudos sobre alterações de hormônios sexuais, comportamento sexual, fertilidade, toxicidade materna e fetal; e citotoxicidade. Além disso, houve mais artigos que investigaram os efeitos antioxidante, anti-inflamatório e genotóxico da lobeira comparado aos artigos que avaliaram seu potencial hipoglicemiante, antitumoral, analgésico e antibacteriano. Ainda, outros artigos analisaram também efeitos relacionados à saúde digestiva, envolvendo o papel de *S. lycocarpum* no crescimento de cepas prebióticas e no esvaziamento gástrico e outros efeitos, por exemplo, alterações bioquímicas no sangue (**Figura 07**).

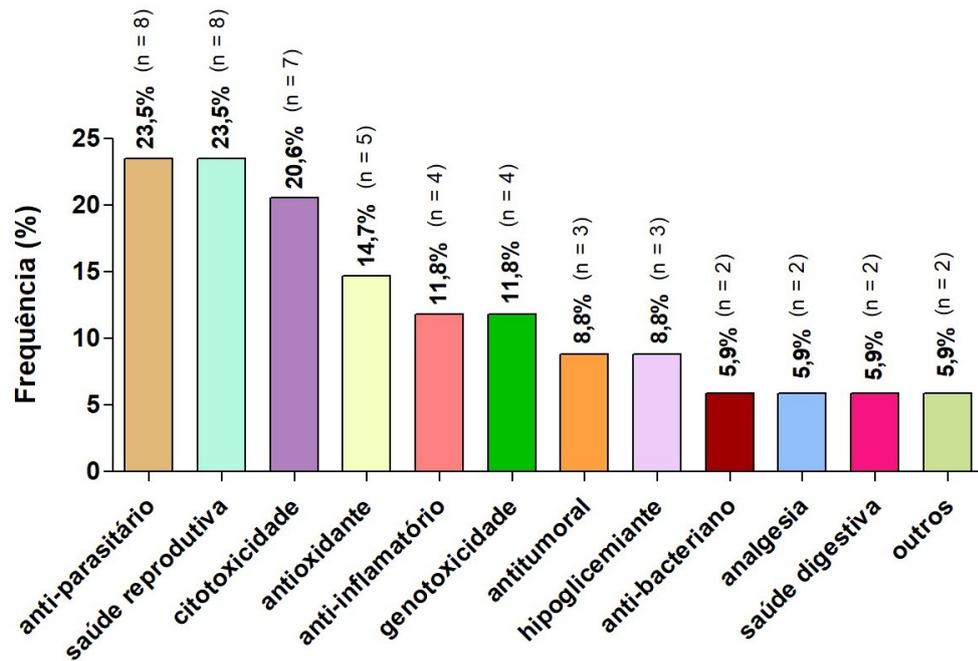


Figura 07: Frequência dos efeitos biológicos analisados em relação ao número total de artigos que os estudaram (n = 34; 100%).

Diante do exposto, nota-se que, nesta revisão, 24 artigos avaliaram somente efeitos terapêuticos, 1 realizou somente a caracterização fitoquímica e 10 ambos. Entre os artigos que estudaram algum efeito terapêutico de *S. lycocarpum*, 16 o fizeram por meio de um modelo experimental *in vitro*, 12 *in vivo* e 7 utilizaram ambos os modelos em suas análises. Desses 19 artigos que utilizaram o modelo experimental *in vivo* (12 *in vivo* + 7 *in vivo* e *in vitro*), 10 analisaram os efeitos em ratos, 7 em camundongos e 2 em ambos (**Figura 08**).

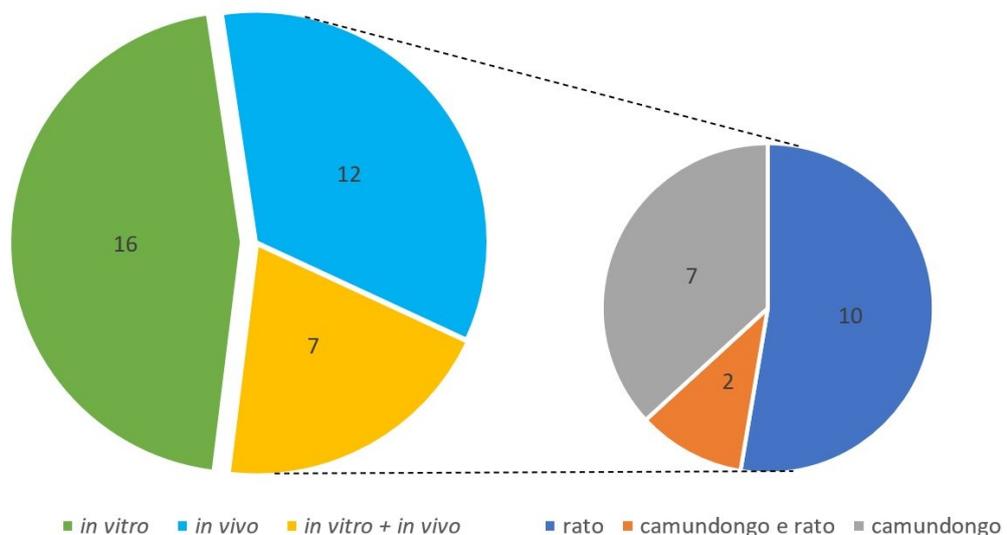


Figura 08: Representação gráfica dos modelos experimentais utilizados nos artigos que avaliaram efeitos biológicos de *S. lycocarpum*.

A maioria dos artigos que utilizaram modelos experimentais *in vitro* avaliaram o potencial citotóxico de *S. lycocarpum* em diferentes linhagens celulares. No total, foram 10 linhagens celulares diferentes, sendo que 6 delas foram utilizadas em um único estudo. A especificação das linhagens, quantos artigos a utilizaram e para qual finalidade são informações que estão no **Quadro 02**. Ainda, houve estudos *in vitro* que não aplicaram metodologias com linhagens celulares, mas sim com cepas de bactérias (2), parasitos (2) ou ensaios que se basearam apenas em reações químicas (2).

Quadro 02: Linhagens celulares utilizadas nos estudos *in vitro* com o respectivo valor de artigos que utilizaram e a finalidade.

Linhagens celulares utilizadas em estudos <i>in vitro</i>	Origem	Nº de artigos que utilizaram a linhagem	Finalidade do uso da linhagem
V79	Fibroblastos isolados do pulmão de hamster chinês macho	4	Avaliar citotoxicidade Avaliar genotoxicidade
RAW	Macrófagos murinos derivados de um tumor	1	Avaliar citotoxicidade Infeccionar com parasita (<i>L. mexicana</i>)
J774	Macrófagos derivados de um sarcoma de rato	1	
LLC-MK2	Células epiteliais de rim de macaco	3	Avaliar citotoxicidade
HeLa MO59J MCF-7 HepG2 HT29	Células tumorais humanas	1	

Além disso, dentro dos artigos que realizaram estudos *in vivo*, todos que utilizaram ratos (10) optaram pela linhagem Wistar e dos que realizaram os estudos com camundongos (8), somente 1 utilizou a linhagem C57Bl/6, todos os outros 7 estudos optaram pela linhagem Swiss. Também foi observado que os artigos que utilizaram ratos, grande parte o fez para investigar aspectos da saúde reprodutiva (descritos no **Quadro 03**) desses animais quando submetidos a uma dieta com *S. lycocarpum*. Já os efeitos biológicos investigados nos estudos com camundongos foram diversos, como

efeito analgésico, anticarcinogênico, anti-inflamatório, anti-parasitário, atividade hipoglicemiante, genotoxicidade e antitumoral (**Quadro 03**).

Quadro 03: Relação da frequência de artigos que utilizam diferentes modelos *in vivo* e os principais efeitos biológicos estudados.

Animais	Artigos que utilizaram	Principais efeitos biológicos estudados
Camundongos Swiss	8	Analgésia Anticarcinogênico Anti-inflamatório Antiparasitário Ação hipoglicemiante Genotoxicidade
Camundongos C57Bl/6	1	Anti-tumoral Genotoxicidade
Ratos Wistar	10	Ação hipoglicemiante Alterações bioquímicas no sangue Saúde reprodutiva: Alterações dos órgãos Alterações endócrinas Alterações na capacidade reprodutiva Alterações no comportamento sexual Toxicidade materna e fetal

O efeito anti-inflamatório *in vivo* foi avaliado por meio da medição de edemas (4), principalmente edema induzido por carragenina (3). Já os efeitos antiparasitários estudados *in vivo* incluíram os parasitos *Schistosoma mansoni* (1) e *Leishmania mexicana* (1).

5.2 Avaliação da citotoxicidade do EASL em células RAW 264.7

A citotoxicidade em linhagem de células *macrophage-like* induzida pelo extrato alcaloide de *S. lycocarpum* foi determinada pela atividade metabólica das células em reduzir o reagente MTT em moléculas azul-violeta de formazana (MOSMANN, 1983). Portanto, para mensurar a viabilidade celular, utilizou-se um espectrofotômetro com comprimento de onda em 570 nm. Os dados obtidos estão apresentados na **Figura 09**.

O gráfico A mostra a citotoxicidade do EASL quando solubilizado somente em RPMI e não filtrado. Nas concentrações de 125, 250, 500 e 1000 µg/mL a viabilidade tornou-se constante abaixo de 50% (43,76, 43,63, 47,00 e 38,28%, respectivamente). Na concentração de 62,5 µg/mL não houve diferença estatística significativa com o

grupo controle, sendo considerada a maior concentração a qual não demonstrou citotoxicidade, e nas concentrações $\leq 31,25 \mu\text{g/mL}$ a viabilidade celular foi acima de 100%.

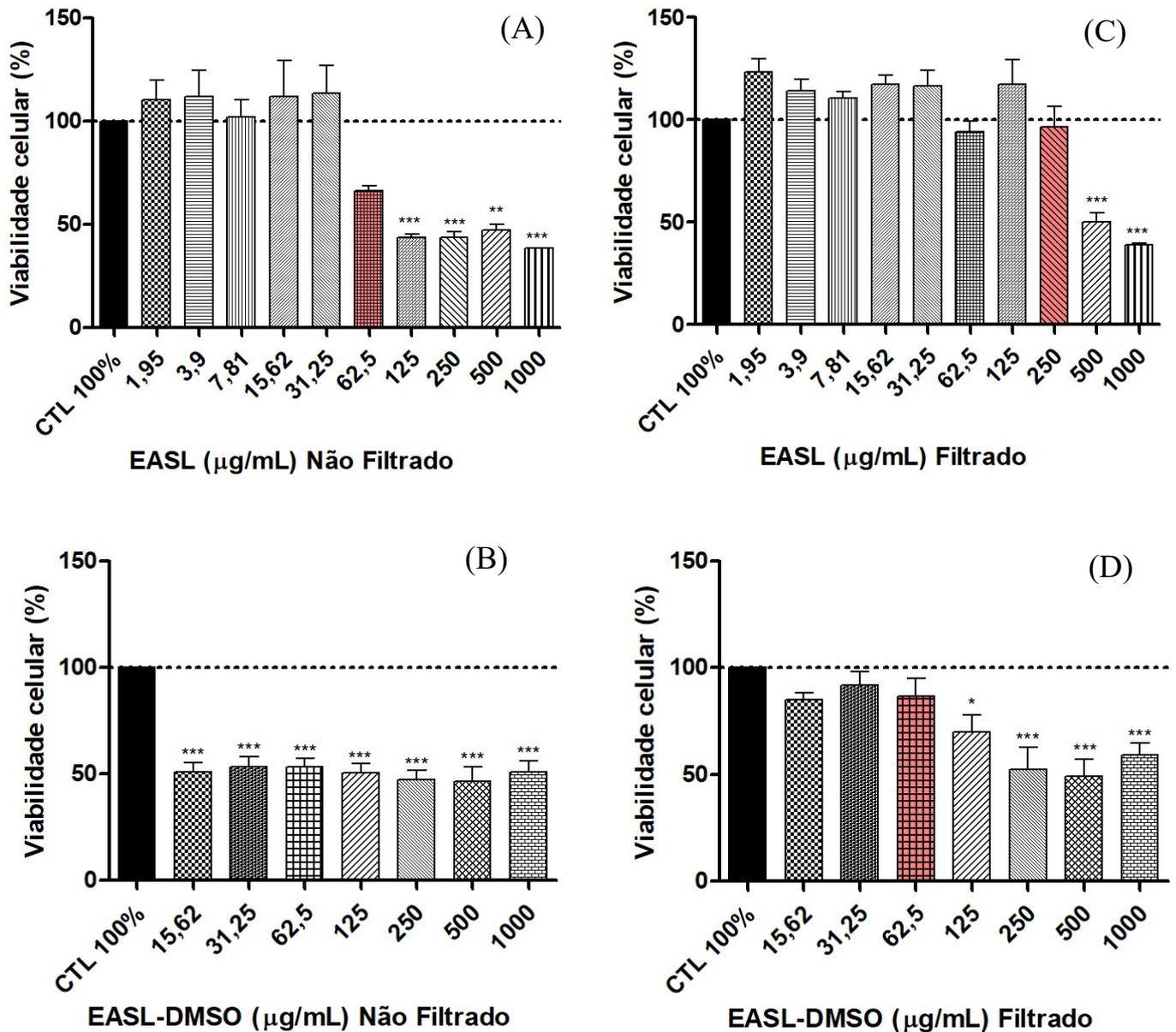


Figura 09: Citotoxicidade do extrato alcaloide de *S. lycocarpum* (EASL) em células RAW 264.7. (A) e (C) EASL solubilizado somente em RPMI 1640, (A) EASL não filtrado; (C) EASL filtrado. (B) e (D) EASL solubilizado em DMSO e meio de cultura, (B) EASL não filtrado; (D) EASL filtrado. As barras destacadas em vermelho-claro representam as maiores concentrações consideradas não-citotóxicas. Dados expressos como média \pm erro padrão da média de um experimento realizado em octuplicata. Significância estatística avaliada por ANOVA seguido de pós-teste de Bonferroni para comparações múltiplas. * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$ em comparação ao grupo controle (CTL 100%; células RAW 264.7 tratadas apenas com meio RPMI-SFB 5% por 24 h a 37°C com 5% de CO_2).

O gráfico **B** mostra a citotoxicidade do EASL também não filtrado, porém solubilizado com DMSO. Todas as concentrações testadas apresentaram citotoxicidade, visto que houve diferença estatística significativa ($P < 0,0001$) quando comparadas ao grupo controle de viabilidade 100%.

O gráfico **C** trata-se dos resultados obtidos da citotoxicidade do EASL filtrado e solubilizado somente com RPMI. A dosagem de 250 $\mu\text{g/mL}$ manteve 96,54% de células viáveis, tornando-a a maior concentração possível de se aplicar aos macrófagos murinos sem demonstrar dano celular. Por outro lado, as dosagens de 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$ apresentaram taxas de viabilidade celular estatisticamente menores quando comparadas ao grupo controle ($P < 0,0001$).

O gráfico **D** apresenta os resultados obtidos do EASL solubilizado com DMSO e filtrado por membrana esterilizante. As concentrações de 62,5, 31,25 e 15,62 $\mu\text{g/mL}$ mantiveram 86,49, 91,99 e 84,95% de células viáveis respectivamente, e foram estatisticamente equivalentes ao grupo controle. Por outro lado, 1000, 500, 250 e 125 $\mu\text{g/mL}$ apresentaram 59,05, 49,14, 52,46 e 69,89% de viabilidade celular respectivamente, demonstrando diferenças estatísticas significantes quando comparado ao grupo controle (125 $\mu\text{g/mL}$ $P < 0,05$; 250, 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$ $P < 0,0001$).

Em conjunto, os dados obtidos mostram que o EASL não filtrado, com ou sem DMSO, apresentou citotoxicidade em uma faixa maior de concentrações, comparado ao EASL filtrado. Desta maneira, sugere-se que a citotoxicidade está atrelada a compostos próprios do extrato, e não ao solvente utilizado na sua solubilização.

Diante do exposto, foi avaliada a viabilidade de células RAW 264.7 expostas a diferentes concentrações de DMSO, a fim de excluir possível ação citotóxica desse solvente. A **Figura 10** mostra que o DMSO, solvente do EASL, em todas as concentrações testadas não causa citotoxicidade. Vale ressaltar que as concentrações de DMSO avaliadas correspondem àquelas utilizadas na solubilização do EASL usado no tratamento das células. Desse modo, os experimentos posteriores utilizaram EASL sempre diluído em DMSO.

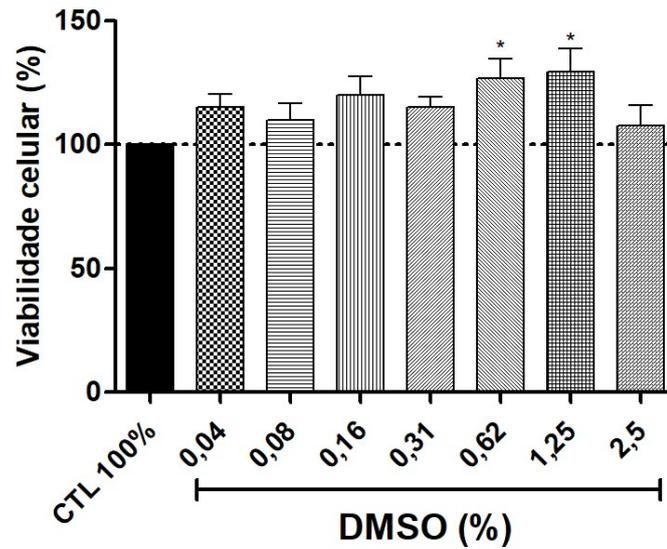


Figura 10: Viabilidade celular de células RAW 264.7 tratadas com diferentes concentrações de DMSO. Dados expressos como média \pm erro padrão da média de um experimento realizado em octuplicata. Significância estatística avaliada por 1awayANOVA seguido de pós-teste de Bonferroni para comparações múltiplas. * $P < 0,05$ em comparação ao grupo controle (CTL 100%; células RAW 264.7 tratadas apenas com meio RPMI-SFB 5%).

5.3 Cinética da produção de NO em células RAW estimuladas com IFN- γ

A produção de NO por células RAW 264.7 foi avaliada após 0,5, 1, 3 e 24 h de estímulo com IFN- γ (2 ng/mL). De acordo com os resultados apresentados na **Figura 11**, constatou-se que a maior produção de NO ocorreu após 24 h de estímulo. Deste modo, este tempo foi utilizado nos experimentos posteriores que avaliaram o potencial antioxidante do EASL.

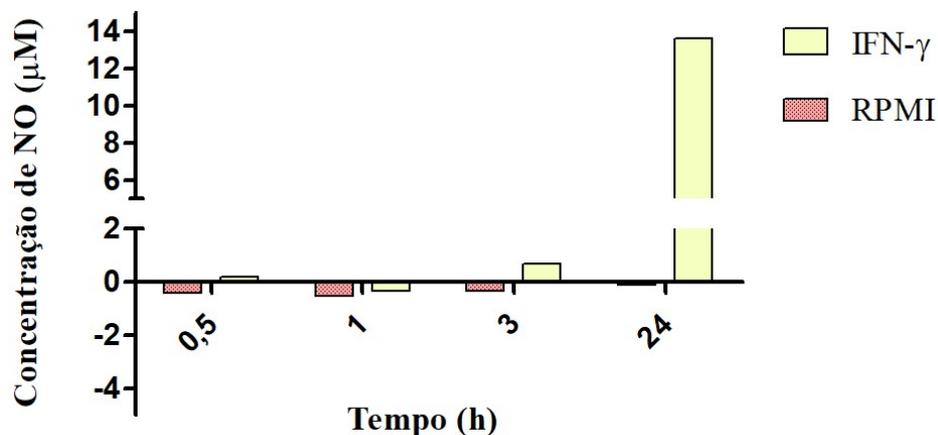


Figura 11: Cinética da produção de NO por células RAW 264.7 estimuladas com IFN- γ .

5.4 Atividade antioxidante de *S. lycocarpum*

Para avaliar a atividade antioxidante do extrato alcaloide de *S. lycocarpum*, células RAW foram expostas ao IFN- γ por 24 h, antes ou após o tratamento com o EASL filtrado, nas concentrações 62,5, 31,25 e 15,63 $\mu\text{g/mL}$. Em ambos os casos, pré e pós-tratamento com EASL, não houve diferença estatística na produção de NO entre os grupos não tratado e o grupo tratado (**Figura 12**). Estes dados mostram que o EASL não foi capaz de modular a produção de NO induzida por IFN- γ em células RAW 264.7.

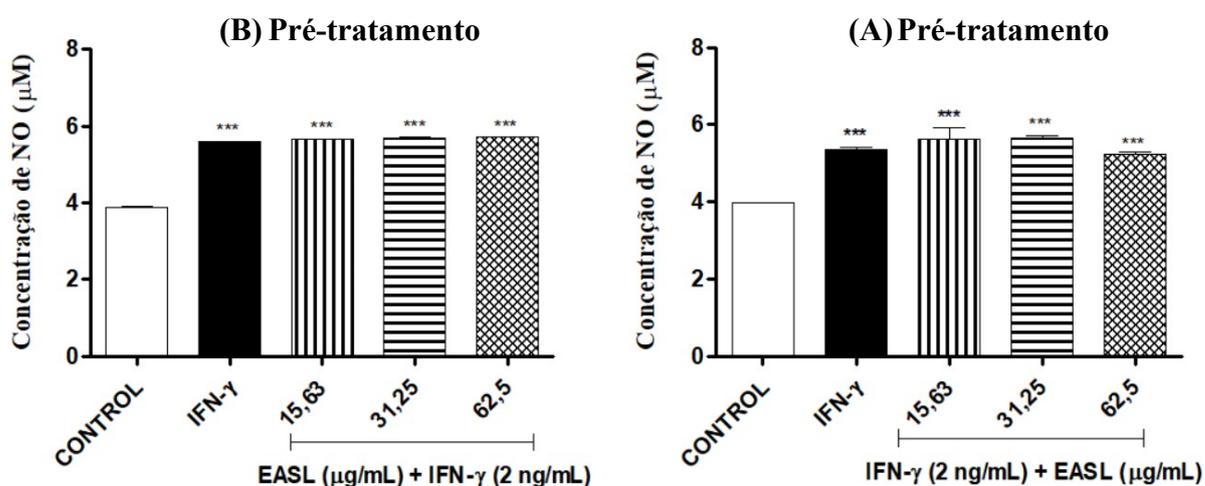


Figura 12: Produção de NO (μM) por células RAW 264.7 tratadas com EASL nas concentrações 62,5, 15,25 e 15,63 $\mu\text{g/mL}$ (A) antes da exposição ao IFN- γ e (B) após exposição ao IFN- γ . Dados expressos como média \pm erro padrão da média de um experimento realizado em octuplicata. Significância estatística avaliada por ANOVA seguido de pós-teste de Bonferroni para comparações múltiplas. *** $P < 0,0001$ em comparação ao grupo controle (células RAW 264.7 tratadas apenas com meio RPMI-SFB 5%).

Além disso, também foi investigado se o solvente DMSO utilizado para solubilizar o EASL, influenciaria na produção de NO induzida por IFN- γ em células RAW 264.7 (**Figura 13**). Os dados apresentados mostram que o tratamento com DMSO não interferiu com a produção de NO.

Ademais, foi investigado se o DMSO induziria a produção de NO em células RAW 264.7 não estimuladas com IFN- γ (**Figura 14**). Os resultados mostram que DMSO não induziu a produção de NO nas concentrações testadas.

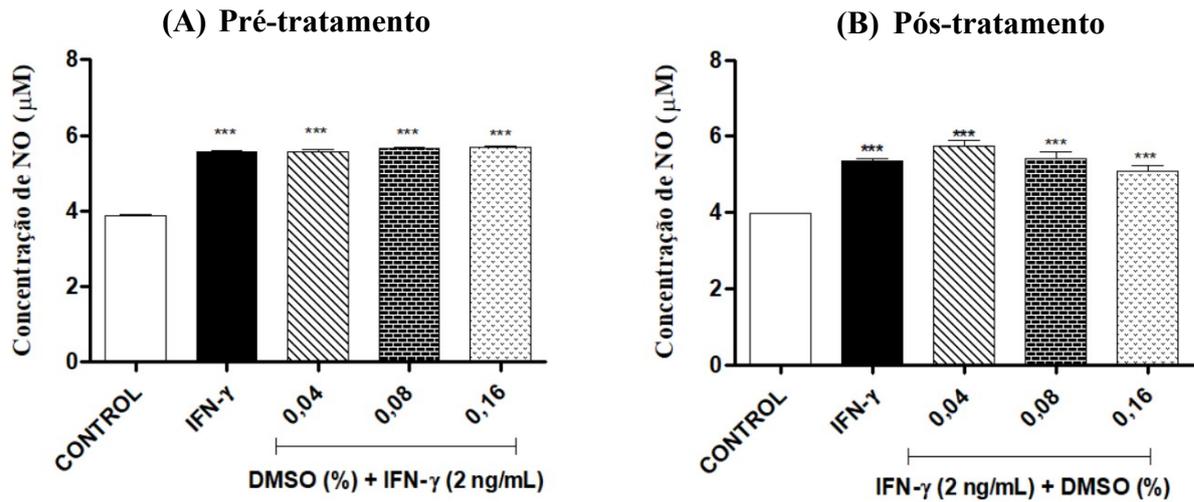


Figura 13: Produção de NO (μM) por células RAW 264.7 tratadas com DMSO nas concentrações 0,16, 0,08 e 0,04% (A) antes da exposição ao IFN- γ e (B) após exposição ao IFN- γ . Dados expressos como média \pm erro padrão da média de um experimento realizado em octuplicata. Significância estatística avaliada por ANOVA seguido de pós-teste de Bonferroni para comparações múltiplas. *** $P < 0,0001$ em comparação ao grupo controle (células RAW 264.7 tratadas apenas com meio RPMI-SFB 5%).

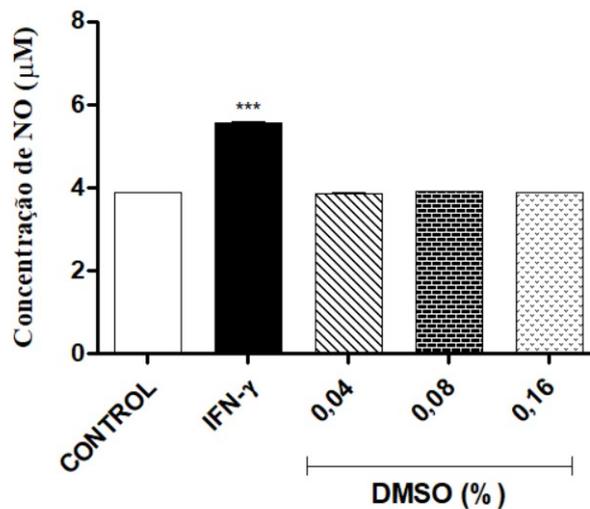


Figura 14: Produção de NO (μM) por células RAW 264.7 tratadas com IFN- γ ou somente com DMSO nas concentrações 0,16, 0,08 e 0,04%. Significância estatística avaliada por ANOVA seguido de pós-teste de Bonferroni para comparações múltiplas. Dados expressos como média \pm erro padrão da média de um experimento realizado em octuplicata. *** $P < 0,0001$ em comparação ao grupo controle (células RAW 264.7 tratadas apenas com meio RPMI-SFB 5%).

6 DISCUSSÃO

O objetivo inicial deste presente trabalho foi apresentar uma revisão narrativa da literatura com os principais artigos originais do período de 2000 a 2023 que identificaram os compostos e/ou avaliaram potenciais usos terapêuticos de *S. lycocarpum*. De acordo com as informações adquiridas por meio desses estudos, é possível aferir que *S. lycocarpum* possui diversos compostos bioativos com propriedades farmacológicas de grande interesse médico e econômico, visto que é fonte de ácidos fenólicos e glicoalcalóides (artigos nº 1, 3, 4, 6, 7, 13 e 14).

Os ácidos fenólicos, como os ácidos clorogênicos que foram encontrados abundantemente em *S. lycocarpum*, são reconhecidos inibidores de radicais livres e das reações de oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (SOARES, 2019), mas nessa revisão só foi encontrado 1 artigo, de 2009, que investigou um possível efeito de *S. lycocarpum* em diminuir os níveis séricos de colesterol, e seu resultado foi negativo (artigo nº 23).

Por outro lado, a presença dos glicoalcalóides solamargina e solasonina foi bem explorada por causa das suas propriedades farmacológicas que os próprios artigos contidos nesta revisão analisaram, como anti-parasitário (artigos nº 09, 10, 11, 14, 17, 18, 19 e 20), antioxidante (artigos nº 01, 07, 09, 12 e 13) e hipoglicemiante (artigos nº 04, 24 e 26). Além disso, a maior presença de glicoalcalóides é vantajoso por sua tolerância nos organismos, porque a presença de glicose na molécula reduz o seu grau de toxicidade em comparação aos alcalóides desprovidos de açúcar na sua estrutura, pois a fração glicosilada diminui a absorção, o que reduz a biodisponibilidade, tornando a molécula mais tolerável para uso terapêutico (CHEN; LIN, 2019).

No entanto, é interessante notar os efeitos fetotóxicos dos frutos secos da lobeira. Os estudos realizados próximos dos anos 2000 foram focados em estudos *in vivo* para investigar, principalmente, se *S. lycocarpum* possui algum efeito no sistema reprodutor e no comportamento sexual de camundongos e ratos experimentais, além de analisar possíveis efeitos nos filhotes (artigos nº 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 35). A maioria afirma que a adição de frutos da lobeira na dieta de ratas não interferiu na fertilidade e nem causou efeitos adversos sistêmicos (além de diminuição da receptividade das fêmeas ao acasalamento), mas apresentou efeitos tóxicos na prole, como aumento de mortalidade fetal e anomalias congênitas (artigos nº 25, 27, 30, 32). Esses eventos provavelmente ocorreram por causa da alta concentração de alcalóides nos frutos, que já possuem histórico de causar essas mudanças negativas em filhotes cujas mães se alimentaram de plantas ricas em alcalóides (MATSUURA; FETT-NETO, 2015).

Por outro lado, não foram encontrados estudos que investiguem a toxicidade fetal dos compostos isolados, como solamargina e solasonina.

Também houve estudos que avaliaram a toxicidade da lobeira em diferentes linhagens celulares (**Quadro 2**). Contudo, por terem utilizado diferentes linhagens celulares com diferentes derivados vegetais, somado às diferentes metodologias, o real potencial citotóxico de *S. lycocarpum* torna-se nebuloso. Por exemplo, neste presente estudo avaliou-se em qual concentração o extrato alcaloide da lobeira apresentaria citotoxicidade às células RAW 264.7. Nas condições do extrato filtrado e solubilizado com DMSO, a maior concentração possível que não apresentou citotoxicidade foi de 62,5 µg/mL. Já Munari e colaboradores (2012) observaram que a concentração de 64 µg/mL do extrato alcaloide induz necrose e apoptose aos fibroblastos pulmonares de hamster chinês (V79). O único estudo encontrado nesta revisão que também utilizou células RAW foi o de LEZAMA-DAVILA e colaboradores (2016), porém, avaliaram somente a concentração de 10 µg/mL dos compostos isolados solamargina e solasonina, os quais não apresentaram toxicidade celular.

Todavia, esses efeitos tóxicos provavelmente não foram causados por danos à fita de DNA, visto que todos os estudos que avaliaram possível genotoxicidade *in vivo* e *in vitro* de *S. lycocarpum* não observaram esse prejuízo (artigos nº 08, 15, 21 e 22). Dessa forma, são necessários mais estudos para compreender o mecanismo de ação de *S. lycocarpum* na morte celular.

Essa dificuldade de haver consenso metodológico entre os cientistas é previsível, visto que se trata de um produto natural e cada estudo utiliza categorias diferentes de derivados vegetais da mesma planta. Por outro lado, isso forneceu informações amplas sobre o comportamento de *S. lycocarpum* quando submetida a diferentes métodos de obtenção de seu extrato. Os principais utilizados foram os extratos etanólico (artigos nº 01, 06, 09, 12, 13, 17, 31), alcaloide (artigos nº 15, 18, 19, 20, 21) e hidroalcoólico (artigos nº 4, 08, 22). Os extratos alcaloides dos frutos apresentaram maior potencial citotóxico do que extratos alcoólicos e hidroalcoólicos, além de terem sido mais utilizados com o objetivo de isolar glicoalcaloides.

Entre os artigos que especificaram a maturação dos frutos que utilizaram, houve maior prevalência de escolha pelos frutos verdes, o que é interessante visto que possuem maior concentração de alcaloides e glicoalcalóides em sua polpa do que os frutos maduros (PEREIRA *et al.*, 2021). Logo, extratos feitos a partir dos frutos verdes provavelmente apresentam maior toxicidade, mas são mais interessantes para extração e isolamento desses compostos.

Portanto, a partir desta revisão bibliográfica, foi possível observar que os artigos encontraram principalmente ácidos fenólicos, alcaloides e glicoalcaloides na composição de *S.*

lycocarpum e que esses compostos podem ser encontrados em maior concentração nos frutos verdes, que são justamente os mais utilizados nos estudos que especificam a maturação do fruto, mas há poucos estudos com as folhas. Ademais, *S. lycocarpum* não gera toxicidade ao DNA e os glicoalcalóides isolados, principalmente solamargina, apresentam efeitos biológicos importantes, como antiparasitas, antioxidante e efeito hipoglicemiante. Porém, animais experimentais com a dieta suplementada com os frutos secos de *S. lycocarpum* apresentaram toxicidade em suas proles e não há estudos que confirmem que os glicoalcalóides isolados também causem esse efeito, além de não haver estudos coerentes entre si sobre a citotoxicidade *in vitro*, devido às diferentes metodologias aplicadas. Todos esses aspectos dificultam a compreensão científica do uso popular dessa espécie vegetal.

Na parte experimental deste estudo, foi utilizado o derivado vegetal “extrato alcaloide” dos frutos verdes e maduros, solubilizado em DMSO. A necessidade de utilizar este solvente, ao invés de somente meio de cultura, surgiu devido ao fato de que o EASL, pela grande presença de glicoalcalóides, possui propriedades hidrofóbicas (MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013), o que o fazia formar micelas insolúveis no meio aquoso, como é o RPMI. Além disso, outros autores comentam em seus estudos que também utilizaram DMSO para solubilizar o extrato da lobeira (BARBOSA *et al.*, 2014; ANDRADE *et al.*, 2016), o que motivou o seu uso neste trabalho.

O DMSO na concentração de 5% foi, inclusive, utilizado como controle de morte celular em alguns dos experimentos realizados. Portanto, houve o cuidado de, ao solubilizar o extrato com esse solvente, que ele ficasse em concentrações menores que 5%. Ainda assim, a citotoxicidade das concentrações obtidas de DMSO em cada dosagem de EASL foi avaliada isoladamente para averiguar que não influenciaria na avaliação da citotoxicidade do extrato, como mostrado na Figura 09.

Independentemente do modo de solubilização do extrato, foi notável que a etapa de filtração aumentou a tolerância das células ao EASL em maiores concentrações. Isso provavelmente aconteceu porque filtros esterilizantes 0,22 µm podem reter princípios ativos de substâncias, como já foi observado em estudos que avaliaram a concentração de princípios ativos de medicamentos, como, por exemplo, a anfotericina B, retidos em membranas esterilizantes (PILLAI *et al.*, 2016). Dessa forma, provavelmente o EASL apresentou menos citotoxicidade quando filtrado porque parte de seus princípios ativos pode ter sido retido na membrana esterilizante usada.

Por esse motivo, é interessante notar que o EASL quando solubilizado somente em meio de cultura mostrou-se menos citotóxico comparado quando solubilizado em DMSO + meio de

cultura. Isso pode ser devido ao fato de o DMSO ter a propriedade de aumentar a permeabilidade da membrana celular mesmo em baixas concentrações (TUNÇER *et al.*, 2018) e, conseqüentemente, os componentes do extrato provavelmente interagem mais com as células, diminuindo, portanto, a dosagem necessária para ser intolerável.

Dessa forma, foram escolhidas as concentrações de 62,50, 31,25 e 15,62 µg/mL do EASL filtrado e solubilizado com DMSO para avaliar o efeito antioxidante em células RAW 264.7.

O efeito antioxidante neste estudo foi avaliado por meio do método de Griess, que quantifica a concentração de nitrito, metabólito do óxido nítrico. Para isso, uma parte dos macrófagos murinos foi primeiramente tratado com o EASL e depois estimulados com IFN-γ; e outro grupo recebeu o estímulo da citocina antes de serem tratados com EASL. Dessa forma, avaliou-se os efeitos “pré” e “pós-tratamento” das células com EASL; se apresentassem menores índices de NO em seus sobrenadantes do que o grupo que foi somente estimulado com o IFN-γ, indicaria um possível efeito antioxidante *in vitro* da lobeira. No entanto, para as todas as concentrações testadas e para todos os grupos, EASL não foi capaz de alterar as concentrações de NO no sobrenadante das células e nem o solvente DMSO foi capaz de causar alguma alteração (**Figuras 11 e 12**).

Outros autores que fizeram a avaliação antioxidante de *S. lycocarpum* conseguiram observar resultados positivos, mas utilizaram metodologias diferentes, como a capacidade de absorção de radicais de oxigênio utilizado por Ou, Hampsch-Woodill e Prior (2001) e adaptado por Dávalos, Gómez-Cordovés e Bartolomé (2004); e o método DPPH, que se baseia na capacidade de eliminar o radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazil e comparar aos padrões 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT) e ácido ascórbico (AA). Isso mostra que, provavelmente, cultivar células RAW 264.7 com IFN-γ para induzir a produção de óxido nítrico e dosá-lo por meio do método de Griess pode não ser a metodologia mais adequada para avaliar o potencial antioxidante do extrato alcaloide de *S. lycocarpum*.

7 CONCLUSÕES

A partir da revisão do tipo “estado da arte” da literatura e da avaliação *in vitro* da citotoxicidade e do efeito antioxidante do extrato alcaloide (EASL) de *S. lycocarpum*, é possível concluir que:

- Frutos de *S. lycocarpum* são fonte de ácidos fenólicos e glicoalcalóides;
- Derivados vegetais dos frutos de *S. lycocarpum* não causam danos ao DNA;
- Frutos-do-lobo secos inseridos na dieta de ratas prenhes induzem toxicidade fetal;
- Não foram encontrados estudos que investigaram se os glicoalcaloides solamargina e solasonina isolados causam toxicidade fetal;
- Solamargina e solasonina apresentaram efeitos antitumoral, antiparasita, antioxidante e hipoglicemiante nos estudos encontrados nesta revisão;
- Poucos estudos foram encontrados que avaliaram a atividade antiparasitária de *S. lycocarpum* em modelos *in vivo*;
- Os artigos encontrados que avaliam citotoxicidade *in vitro* não são suficientes para consolidar uma base científica sobre esse tema devido às diferenças metodológicas;
- São necessários mais estudos para compreender o mecanismo de ação dos frutos de *S. lycocarpum* na atividade citotóxica.
- Não foram encontrados estudos que investigaram com profundidade a capacidade de *S. lycocarpum* ou qualquer um de seus derivados vegetais em inibir reações de oxidações das lipoproteínas de baixa densidade (LDL);
- Poucos artigos avaliaram as folhas e frutos maduros da espécie;
- A maioria dos artigos não especificou a maturação dos frutos que utilizaram, o que dificulta as análises do estudo científico;
- O EASL filtrado e não filtrado mostraram citotoxicidade diferentes, não dose-dependentes;
- O solvente DMSO por si só não apresentou citotoxicidade, contudo parece potencializar o efeito citotóxico do EASL;
- O uso de membranas esterilizantes 0,22µm pode interferir na concentração e atividade de compostos, incluindo o EASL;
- O EASL não inibiu a produção de óxido nítrico induzida por interferon-gama em células RAW 264.7 pré e pós tratadas com o referido extrato

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Augusto Faria *et al.* *In vitro* cytotoxicity, genotoxicity and antigenotoxicity assessment of *Solanum lycocarpum* hydroalcoholic extract. **Pharmaceutical Biology**, Inglaterra, v. 54, n. 11, p. 2786–2790, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159582/>. Acesso em: 6 abr. 2023.

BARBOSA, Flávia Regina *et al.* Cytotoxic activity of glycoalkaloids extract from fruits of *Solanum lycocarpum* A. St.-Hil. **BMC Proceedings**, Inglaterra, v. 8, n. S4, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204080/>. Acesso em: 31 jul. 2023.

CHANG, Cláudia Veiga *et al.* Fetal toxicity of *Solanum lycocarpum* (Solanaceae) in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Irlanda, v. 81, n. 2, p. 265–269, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00092-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00092-2). Acesso em: 18 out. 2023.

CLERICI, M.T.P.S. *et al.* Physical, Chemical and Technological Characteristics of *Solanum lycocarpum* A. St. - HILL (Solanaceae) Fruit Flour and Starch. **Food Research International**, Canadá, v. 44, n. 7, p. 2143–2150, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.01.060>. Acesso em: 25 maio 2023.

DA COSTA, Guilherme Augusto Ferreira *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: eCAM**, Estados Unidos, v. 2015, p. 315987, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26064159/>. Acesso em: 18 abr. 2023.

DALL'AGNOL, Roberto; POSER, Gilsane Lino von . The use of complex polysaccharides in the management of metabolic diseases: the case of *Solanum lycocarpum* fruits. **Journal of Ethnopharmacology**, Irlanda, v. 71, n. 1-2, p. 337–341, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00165-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00165-3). Acesso em: 23 jun. 2023.

DÁVALOS, Alberto; GÓMEZ-CORDOVÉS, Carmen; BARTOLOMÉ, Begoña. Extending Applicability of the Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC–Fluorescein) Assay. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Estados Unidos, v. 52, n. 1, p. 48–54, 2004. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf0305231>. Acesso em: 24 nov. 2023.

DUSSE, Luci Maria Sant'Ana; VIEIRA, Lauro Mello; CARVALHO, Maria das Graças. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Brasil,

v. 39, n. 4, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000400012>. Acesso em: 24 out. 2023.

ELIAS, Sandra L *et al.* Anatomia foliar em plantas jovens de *Solanum lycocarpum* A.St.-Hil. (Solanaceae). **Brazilian Journal of Botany**, Brasil, v. 26, n. 2, p. 169–174, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-84042003000200004>. Acesso em: 3 jun. 2023.

ESCHENHAGEM, G. M. L.; VÉLEZ-CUARTAS, G. Maldonado; PINO, G. G. Construcción de problemas de investigación: diálogos entre el interior y el exterior. *In: PESQUISAS DE ESTADO DA ARTE: FUNDAMENTOS, CARACTERÍSTICAS E PERCURSOS METODOLÓGICOS*. Antioquia: Medellin, 2018. p. 97–113.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Brasil, v. 43, n. 1, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>. Acesso em: 28 maio 2023.

FURTADO, Ricardo Andrade *et al.* Antitumor activity of solamargine in mouse melanoma model: relevance to clinical safety. **Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A**, Inglaterra, v. 85, n. 4, p. 131–142, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34612163/>. Acesso em: 18 maio 2023.

GREEN, Laura C. *et al.* Analysis of nitrate, nitrite, and [¹⁵N]nitrate in biological fluids. **Analytical Biochemistry**, Estados Unidos, v. 126, n. 1, p. 131–138, 1982. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000326978290118X>. Acesso em: 9 maio 2023.

GUIMARÃES, Victor Hugo Dantas *et al.* Hydroalcoholic Extract of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae) Leaves Improves Alloxan-Induced Diabetes Complications in Mice. **Protein and Peptide Letters**, Países Baixos, v. 28, n. 7, p. 769–780, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33511923/>. Acesso em: 6 abr. 2023.

LACEY, Carolyn A. *et al.* IFN- γ -dependent nitric oxide suppresses *Brucella* -induced arthritis by inhibition of inflammasome activation. **Journal of Leukocyte Biology**, Inglaterra, v. 106, n. 1, p. 27–34, 2019. Disponível em: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/JLB.4MIA1018-409R>. Acesso em: 24 out. 2023.

LEZAMA-DAVILA, Claudio M *et al.* A New Antileishmanial Preparation of Combined Solamargine and Solasonine Heals Cutaneous Leishmaniasis through Different Immunochemical Pathways. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Estados Unidos, v. 60, n. 5, p. 2732–2738, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862480/>. Acesso em: 2 jun. 2023.

MARTINS, Gilmarcio Z. *et al.* Effects of the extract and glycoalkaloids of *Solanum lycocarpum* St. Hill on *Giardia lamblia* trophozoites. **Pharmacognosy Magazine**, Estados Unidos, v. 11, n. Suppl 1, p. S161-165, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109762/>. Acesso em: 1 jun. 2023.

MARTINS, Cláudia Rocha; LOPES, Wilson Araújo; ANDRADE, Jailson Bittencourt de. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química Nova**, Brasil, v. 36, n. 8, p. 1248–1255, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/9q5g6jWWTM987mDqVFjnSDp/?lang=pt#>. Acesso em: 6 nov. 2023.

MARUO, V.M. *et al.* Embryotoxic effects of *Solanum lycocarpum* St. Hill fruits consumption during preimplantation and organogenesis in rats. **Neurotoxicology and Teratology**, Estados Unidos, v. 25, n. 5, p. 627–631, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(03\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(03)00038-2). Acesso em: 17 out. 2023.

MARUO, V.M.; BERNARDI, M.M.; SPINOSA, H.S. Toxicological evaluations of long-term consumption of *Solanum lycocarpum* St. Hill fruits in male and female adult rats. **Phytomedicine**, Índia, v. 10, n. 1, p. 48–52, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1078/094471103321648656>. Acesso em: 17 out. 2023.

MATSUURA, Hélio Nitta; FETT-NETO, Arthur Germano. Plant Alkaloids: Main Features, Toxicity, and Mechanisms of Action. **Plant Toxins**, [s. l.], v. 2, n. 7, p. 1–15, 2015. Disponível em: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-94-007-6728-7_2-1. Acesso em: 13 nov. 2023.

MIRANDA, Mariza Abreu *et al.* Evaluation of the schistosomicidal activity of the steroidal alkaloids from *Solanum lycocarpum* fruits. **Parasitology Research**, Estados Unidos, v. 111, n. 1, p. 257–262, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-012-2827-8>. Acesso em: 11 maio 2023.

MIRANDA, Mariza Abreu *et al.* Immunomodulatory effect of the alkaloidic extract of *Solanum lycocarpum* fruits in mice infected with *Schistosoma mansoni*. **Experimental Parasitology**, Estados Unidos, v. 133, n. 4, p. 396–402, 2013a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.12.012>. Acesso em: 4 abr. 2023.

MIRANDA, Mariza Abreu *et al.* *In vitro* Leishmanicidal and Cytotoxic Activities of the Glycoalkaloids from *Solanum lycocarpum* (Solanaceae) Fruits. **Chemistry & Biodiversity**, Suíça, v. 10, n. 4, p. 642–648, 2013b. Disponível em: Acesso em: 20 out. 2022.

MORAIS, Melissa Grazielle *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory effects of fractions from ripe fruits of *Solanum lycocarpum* St. Hil. (Solanaceae) and putative identification of bioactive compounds by GC-MS and LC-DAD-MS. **Food Research International**, Canadá, v. 156, p. 111145, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35651017/>. Acesso em: 12 maio 2023.

MORAIS, Melissa Grazielle *et al.* Antioxidant, antibacterial and cytotoxic potential of the ripe fruits of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae). **Natural Product Research**, Inglaterra, v. 29, n. 5, p. 480–483, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.951930>. Acesso em: 19 maio 2023.

MORAIS, Melissa Grazielle *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**, Irlanda, v. 262, p. 113125, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113125>. Acesso em: 12 maio 2023.

MOREIRA, Raquel R. D. *et al.* *In vitro* trypanocidal activity of solamargine and extracts from *Solanum palinacanthum* and *Solanum lycocarpum* of brazilian cerrado. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Brasil, v. 85, n. 3, p. 903–907, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0001-37652013000300006>. Acesso em: 16 jun. 2021.

MOSMANN, Tim. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, Países Baixos, v. 65, n. 1-2, p. 55–63, 1983. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4). Acesso em: 8 abr. 2023.

MUNARI, Carla Carolina *et al.* Antiproliferative activity of *Solanum lycocarpum* alkaloidic extract and their constituents, solamargine and solasonine, in tumor cell lines. **Journal of**

Natural Medicines, Japão, v. 68, n. 1, p. 236–241, 2014a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23475509/>. Acesso em: 18 abr. 2023.

MUNARI, Carla Carolina *et al.* Evaluation of cytotoxic, genotoxic and antigenotoxic potential of *Solanum lycocarpum* fruits glicoalkaloid extract in V79 cells. **Food and Chemical Toxicology**, Inglaterra, v. 50, n. 10, p. 3696–3701, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.028>. Acesso em: 28 ago. 2023.

MUNARI, Carla Carolina *et al.* In Vivo Assessment of Genotoxic, Antigenotoxic and Anticarcinogenic Activities of *Solanum lycocarpum* Fruits Glycoalkaloidic Extract. **PLoS ONE**, Estados Unidos, v. 9, n. 11, p. e111999, 2014b. Disponível em: Acesso em: 17 jun. 2022.

OU, B.; HAMPSCH-WOODILL, M.; PRIOR, R.L. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Estados Unidos, v. 49, n. 10, p. 4619–4626, 2001. Disponível em: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0034773950&origin=inward>. Acesso em: 24 nov. 2023.

PARDINI, Marina Marques. **Produção de óxido nítrico e interferon-gama por células mononucleares de sangue periférico de bovinos infestados artificialmente por *Boophilus microplus***. 2008. Tese de mestrado Universidade Federal de Juiz de Fora, 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/3002/1/marinamarquespardini.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2023.

PEREIRA, Ana Paula Aparecida *et al.* A comprehensive characterization of *Solanum lycocarpum* St. Hill and *Solanum oocarpum* Sendtn: Chemical composition and antioxidant properties. **Food Research International**, Canadá, v. 124, p. 61–69, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466651/>. Acesso em: 13 maio 2023.

PEREIRA, Ana I *et al.* Evaluation of fruta-do-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hill) starch on the growth of probiotic strains. **Food Research International**, Canadá, v. 133, p. 109187–109187, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109187>. Acesso em: 15 maio 2023.

PEREIRA, Ana Paula Aparecida *et al.* Impact of ripening on the health-promoting components from fruta-do-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hill). **Food Research International**, Canadá, v.

139, p. 109910–109910, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109910>. Acesso em: 5 set. 2023.

PEREIRA, Thamer Matias *et al.* Larvicidal activity of the methanol extract and fractions of the green fruits of *Solanum lycocarpum* (Solanaceae) against the vector *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, Brasil, v. 47, n. 5, p. 646–648, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25467268/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

PEREZ, A.C. *et al.* Effect of *Solanum lycocarpum* St. Hill on various haematological parameters in diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Irlanda, v. 106, n. 3, p. 442–444, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.02.017>. Acesso em: 11 out. 2023.

PETERS, Vera Maria *et al.* Absence of interceptive effect in rats treated with *Solanum lycocarpum* (St. Hil). **Contraception**, Estados Unidos, v. 63, n. 1, p. 53–55, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(00\)00188-8](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(00)00188-8). Acesso em: 18 out. 2023.

PILLAI, Sumitra *et al.* Filters and Filtration: A Review of Mechanisms That Impact Cost, Product Quality and Patient Safety. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, Índia, v. 8, n. 5, p. 271–278, 2016. Disponível em: <https://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol8Issue05/jpsr08051605.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2023.

SÁ, Rita de Cássia da Silva e *et al.* Evaluation of the toxicity of *Solanum lycocarpum* in the reproductive system of male mice and rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Irlanda, v. 73, n. 1-2, p. 283–287, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00250-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00250-6). Acesso em: 18 out. 2023.

SANTOS, Eliana F.; SETZ, Eleonore Z. F.; GOBBI, Nivar. Diet of the maned wolf (*Chrysocyon brachyurus*) and its role in seed dispersal on a cattle ranch in Brazil. **Journal of Zoology**, Estados Unidos, v. 260, n. 2, p. 203–208, 2003. Disponível em: Acesso em: 24 mar. 2021.

SCHWARZ, Aline *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**, Estados Unidos, v. 81, n. 4, p. 928–

934, 2005a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.07.003>. Acesso em: 16 out. 2023.

SCHWARZ, Aline *et al.* Phytochemical study of *Solanum lycocarpum* (St. Hil) unripe fruit and its effects on rat gestation. **Phytotherapy Research**, Inglaterra, v. 21, n. 11, p. 1025–1028, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.2200>. Acesso em: 11 out. 2023.

SCHWARZ, A. *et al.* Rats exposed to *Solanum lycocarpum* fruit in utero and during lactation: neurochemical, behavioral and histopathological effects. **Neurotoxicology and Teratology**, Estados Unidos, v. 27, n. 6, p. 861–870, 2005b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16099621/>. Acesso em: 11 out. 2023.

SILVA, Viviane de Cássia Bicalho *et al.* Larvicidal activity of oils, fatty acids, and methyl esters from ripe and unripe fruit of *Solanum lycocarpum* (Solanaceae) against the vector *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, Brasil, v. 48, n. 5, p. 610–613, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26516974/>. Acesso em: 18 abr. 2023.

SOARES, Sergio Eduardo. Phenolic acids as antioxidants. **Revista de Nutrição**, Brasil, v. 15, n. 1, p. 71–81, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732002000100008>. Acesso em: 14 nov. 2023.

SOARES-MOTA, Milena Rodrigues *et al.* Toxicological evaluation of 10% *Solanum lycocarpum* St. Hill fruit consumption in the diet of growing rats: Hematological, biochemical and histopathological effects. **Experimental and Toxicologic Pathology**, Alemanha, v. 62, n. 5, p. 549–553, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.07.006>. Acesso em: 10 out. 2023.

TACIAK, Bartłomiej *et al.* Evaluation of phenotypic and functional stability of RAW 264.7 cell line through serial passages. **PLOS ONE**, Estados Unidos, v. 13, n. 6, p. e0198943, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198943>. Acesso em: 22 nov. 2023.

TAVARES, Denise *et al.* Antimutagenic Potential of *Solanum lycocarpum* against Induction of Chromosomal Aberrations in V79 Cells and Micronuclei in Mice by Doxorubicin. **Planta Medica**, Alemanha, v. 77, n. 13, p. 1489–1494, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1270886>. Acesso em: 30 set. 2022.

TIOSSI, Renata Fabiane Jorge *et al.* A Validated Reverse Phase HPLC Analytical Method for Quantitation of Glycoalkaloids in *Solanum lycocarpum* and Its Extracts. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, Egito, p. e947836, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/947836>. Acesso em: 7 nov. 2023.

TUNÇER, Sinem *et al.* Low dose dimethyl sulfoxide driven gross molecular changes have the potential to interfere with various cellular processes. **Scientific Reports**, Inglaterra, v. 8, n. 1, p. 14828, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-33234-z>. Acesso em: 6 dez. 2021.

VARZONE, José Ricardo Mattos; AQUINO, Lúcia P. Cury Thomaz de; RODOVALHO, Maria Valéria de T. Achados Macroscópicos De Lesões Resultantes Do Parasitismo Por Diotophyma Renale Em Lobo-Guará (*Chrysocyon Brachyurus*) - Relato De Caso. **Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, Brasil, v. 12, n. 2, p. 171–178, 2008. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/260/26012841015.pdf>. Acesso em: 3 jun. 2023.

VIEIRA, G. *et al.* Anti-inflammatory effect of *Solanum lycocarpum* fruits. **Phytotherapy Research**, Inglaterra, v. 17, n. 8, p. 892–896, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.1247>. Acesso em: 18 out. 2023.

YOSHIKAWA, Masayuki *et al.* Structures of Steroidal Alkaloid Oligoglycosides, Robeneosides A and B, and Antidiabetogenic Constituents from the Brazilian Medicinal Plant *Solanum lycocarpum*. **Journal of Natural Products**, Estados Unidos, v. 70, n. 2, p. 210–214, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/np0680580>. Acesso em: 11 out. 2023.