



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA**



CARLOS DA SILVA MAIA BEZERRA FILHO

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA VANILINA E SEUS
PRINCIPAIS METABÓLITOS NA REGULAÇÃO DA
RESPOSTA INFLAMATÓRIA E ESTRESSE OXIDATIVO**

JOÃO PESSOA – PB

OUTUBRO – 2018

CARLOS DA SILVA MAIA BEZERRA FILHO

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA VANILINA E SEUS PRINCIPAIS
METABÓLITOS NA REGULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA
E ESTRESSE OXIDATIVO**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia,
do Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal da Paraíba,
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.**

Orientador: Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa

João Pessoa – PB

Outubro de 2018

Catologação na publicação
Seção de Catologação e Classificação

F481p Filho, Carlos da Silva Maia Bezerra.
POTENCIAL TERAPÊUTICO DA VANILINA E SEUS PRINCIPAIS
METABÓLITOS NA REGULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E
ESTRESSE OXIDATIVO / Carlos da Silva Maia Bezerra
Filho. - João Pessoa, 2018.
42 f.

Orientação: Damião Pergentino de Sousa.
Monografia (Graduação) - UFPB/UFPB-CCS.

1. Produtos Naturais. 2. Compostos Fenólicos. 3.
Atividade Anti-inflamatória. I. de Sousa, Damião
Pergentino. II. Título.

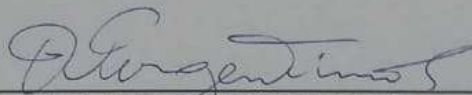
UFPB/BC

CARLOS DA SILVA MAIA BEZERRA FILHO

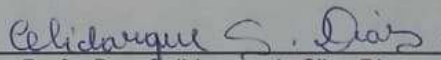
**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA VANILINA E SEUS PRINCIPAIS
METABÓLITOS NA REGULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA
E ESTRESSE OXIDATIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia,
do Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal da Paraíba,
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.


Aprovado em 26 de outubro de 2018.



Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa
Universidade Federal da Paraíba- UFPB



Profa. Dra. Celidarque da Silva Dias
Universidade Federal da Paraíba- UFPB



Prof. Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães
Universidade Federal da Paraíba- UFPB

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por seu imenso amor, graça, misericórdia e compaixão. Pelo dom da vida e do conhecimento, por ter estado comigo e cuidado de mim durante todos os momentos da minha vida e por nunca ter me abandonado. Por ter enviado Seu único filho, Jesus, para pagar pelos nossos pecados, por ter derramado seu sangue puro e imaculado para que hoje pudéssemos ser verdadeiramente livres do pecado, na esperança de passarmos toda a eternidade louvando e adorando o Nosso grandioso Deus.

Agradeço aos meus pais, Micheline e Carlos, por todo apoio, ensinamentos, amor e paciência, por sempre me incentivarem a estudar e seguir em frente com os meus sonhos. Espero que um dia eu possa retribuí-los por tudo que fizeram e têm feito por mim durante todos esses anos. Agradeço aos meus irmãos, Matheus e Carol, por todas as brincadeiras e pela verdadeira amizade que temos hoje, por saber que posso contar com vocês para qualquer coisa. Tenho certeza que Deus não poderia me dar uma família melhor.

Agradeço aos meus segundos pais, meus avôs, Vanda e Cassimiro, por terem me acolhido e criado como filho, por investirem em minha educação desde sempre e por terem me indicado este curso maravilhoso que é Farmácia, além de sempre me acolherem com bastante carinho, amor e afeto quando vou visitá-los. Aos meus padrinhos, tio Ricardo e tia Bernadete, aos meus primos e toda à minha família por todo apoio e torcida.

Agradeço a minha tia, Maria, que infelizmente nos deixou há dois anos, mas seu exemplo e suas lembranças ficarão guardados em meu coração para sempre, sinto muita falta dos nossos almoços juntos durante o domingo, das conversas, brincadeiras, risadas, de tudo. Abriria mão de tudo para tê-la de volta, pois ainda sinto muito a sua falta e não consigo fazer esse TCC sem lembrar de como a senhora dizia que sempre estaria na primeira cadeira da platéia no dia em que eu fosse apresentar meu TCC, futuro mestrado e doutorado, para me aplaudir de pé e me acolher com um forte abraço no final. Entretanto, Deus tinha outros planos para a senhora e creio que a vontade Dele é boa e agradável, dedico este trabalho à senhora.

Agradeço a melhor pessoa que conheci na graduação, minha namorada

Joice, por estar sempre ao meu lado, literalmente, por todo apoio, paciência, compreensão e por me fazer sempre tão feliz e amado. Agradeço a Deus todos os dias por ter te colocado em minha vida e espero passar o resto da minha vida ao seu lado, para te amar, apoiar e respeitar para sempre.

Agradeço aos meus amigos do ensino médio, Elias, Caio, Mateus, Lucas, Isaias e Jean, que até hoje fazem parte da minha vida e mantêm contato. Agradeço a todos amigos que fiz durante a graduação, especialmente Anderson e Gabriel, por todo companherismo, ajuda, conversas, estudos, por tudo. Espero levar esta amizade para toda a vida.

Agradeço ao meu orientador professor Damião Pergentino, por ter lançado o desafio de escrever esta revisão, mesmo sabendo que nunca havia escrito uma revisão de literatura antes. Só tenho a agradecer por toda a orientação, reuniões, correções, disponibilidade e pela oportunidade de fazer Iniciação Científica em seu laboratório, espero passar ainda um bom tempo sob sua orientação.

Agradeço a todos os professores que me ensinaram, desde o maternal até hoje, tenho muita admiração por todos eles, pois creio que não há profissão mais digna e gratificante do que esta. Espero que um dia eu possa me tornar um professor também e ensinar meus alunos com a mesma atenção e dedicação que vocês tiveram comigo. Agradeço também aos professores da banca, por aceitarem o meu convite com alegria e pela disponibilidade em corrigir este trabalho.

Agradeço aos meus amigos do Laboratório de Química Farmacêutica: Alana, Bruna, Lázaro, Rayanne, Ana Júlia, Marianne, Anna, Flávio, Mayara e Marina, por toda amizade, contribuição e apoio.

Por fim, agradeço a todos aqueles que contribuíram de maneira direta ou indireta para a realização deste grande sonho, que é a graduação em Farmácia, Sou muito grato por tudo.

BEZERRA-FILHO, C.S.M. Potencial terapêutico da vanilina e seus principais metabólitos na regulação da resposta inflamatória e estresse oxidativo. João Pessoa, 2018. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

Os compostos fenólicos encontrados em alimentos e plantas medicinais têm demonstrado uma ampla ação farmacológica, desta forma, têm atraído a atenção da indústria farmacêutica como compostos promissores na promoção da saúde e prevenção de doenças. A vanilina (4-hidróxi-3-metoxibenzaldeído) é um aldeído fenólico, amplamente utilizado como agente aromatizante na indústria alimentícia e cosmética. Uma variedade de atividades farmacológicas tem sido atribuída a este composto e seus principais metabólitos, tais como o ácido vanílico e álcool vanílico, incluindo atividade anti-inflamatória e antioxidante. Considerando que o processo inflamatório está relacionado a diversas patologias, incluindo novas doenças com poucas opções terapêuticas, a busca por novos fármacos se torna necessário. Deste modo, este estudo tem como objetivo discutir o potencial terapêutico da vanilina e seus principais metabólitos no tratamento de doenças inflamatórias e discutir suas ações antioxidantes. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura utilizando artigos científicos disponíveis no banco de dados Pubmed, publicados no período de 2008 a 2017, a cerca da atividade anti-inflamatória e antioxidante da vanilina e seus principais metabólitos. Com base nos resultados, pode-se concluir que o consumo de alimentos contendo vanilina e seus metabólitos deve contribuir para a manutenção da saúde e melhor qualidade de vida, pois os compostos citados demonstraram potencial para uso clínico como candidatos a fármacos anti-inflamatórios frente uma ampla gama de doenças, especialmente doenças neurodegenerativas. No entanto, mais estudos devem ser realizados para melhor compreensão dos diferentes mecanismos de ação destes compostos e estabelecer a segurança toxicológica dos mesmos para a triagem clínica.

Palavras-Chave: Produtos naturais; compostos fenólicos; atividade anti-inflamatória

BEZERRA-FILHO, C.S.M. Therapeutical potential of vanillin and its main metabolites to regulate the inflammatory response and oxidative stress. João Pessoa, 2018. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

ABSTRACT

Many phenolic compounds found in foods and medicinal plants have shown interesting therapeutic potential and have attracted the attention of the pharmaceutical industry as promising pharmacologically active compounds in health promotion and disease prevention. Vanillin is a phenolic aldehyde, widely used as a flavoring agent in the food, pharmaceutical, and cosmetics industries. A variety of pharmacological activities has been attributed to this compound and its main metabolites, vanillic acid and vanillyl alcohol, including their ability to inhibit the inflammation. Considering that the inflammatory process is related to several pathologies, including new diseases with few therapeutic options, the discovery of new anti-inflammatory agents capable of modulating inflammation becomes necessary. Thus, the aim of this study is discuss the therapeutic potential of vanillin and its main metabolites in the treatment of inflammatory diseases and discuss their antioxidant actions. Thus, a literature review was carried out using scientific articles available in the Pubmed database, published between 2008 and 2017, about the anti-inflammatory and antioxidant activity of vanillin and its main metabolites. Based on the results, it can be concluded that the consumption of foods containing vanillin and its metabolites should contribute to the maintenance of health and better quality of life, since the compounds mentioned demonstrated the potential for clinical use as candidates for anti-inflammatory drugs against a range of diseases, especially neurodegenerative diseases. However, further studies should be performed to better understand the different mechanisms of action of these compounds and to establish their toxicological safety for clinical screening.

Keywords: Natural products; Phenolic compounds; Anti-inflammatory activity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da vanilina (4-hidróxi-3-metoxibenzaldeído)	15
Figura 2 - Efeito da vanilina no controle da inflamação e no estresse oxidativo	23
Figura 3 - Metabólitos da vanilina	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase;

CAT – Catalase;

CCl₄ – Tetracloroeto de carbono;

COX-2 – Ciclooxigenase 2;

DNA – Ácido desoxirribonucleico;

GPx - Glutationa peroxidase;

GSH – Glutationa reduzida;

IFN- γ - Interferon gama;

iNOS – Óxido nítrico sintase induzível;

IL - Interleucina;

KBrO₃ – Bromato de Potássio

LPS – Lipopolissacarídeo;

MDA – Malondialdeído;

MPO – Mieloperoxidase;

MTT - Método colorimétrico MTT [3(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio brometo]

NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina;

NF- κ B – Fator nuclear kappa B

NO – Óxido nítrico;

DP – Doença de Parkinson;

PGE₂ – Prostaglandina E₂;

PLA₂ - Fosfolipase A₂;

ROS – Espécies reativas de oxigênio;

SOD - Superóxido dismutase;

TLRs – Receptores *toll-like*

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 Processo inflamatório.....	14
2.2 Usos e ações biológicas da vanilina	14
2.3 Relação do estresse oxidativo e processo inflamatório	16
3. OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo geral	18
3.2 Objetivos específicos	18
4. METODOLOGIA.....	19
4.1 Realização do estudo.....	19
4.2 Critérios de amostragem utilizados	19
4.3 Procedimento realizado	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
5.1 Atividade anti-inflamatória e antioxidante da vanilina em diversos sistemas biológicos.	20
5.2 Metabolismo da vanilina e ações anti-inflamatórias e antioxidantes de seus principais metabólitos.....	26
6. CONCLUSÃO.....	30
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1. INTRODUÇÃO

A inflamação é um processo biológico de alta complexidade, desempenhado por tecidos vascularizados, que envolve a interação de vários componentes do organismo, geralmente, em resposta a um estímulo nocivo como infecções microbianas ou lesões celulares (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Em geral, a inflamação é uma resposta benéfica do tecido, uma vez que destrói e remove os agentes prejudiciais e células lesadas, promovendo assim a reparação dos tecidos. Essas ações podem ser promovidas através da liberação de mediadores pró-inflamatórios, que ativam células de defesa como os fagócitos, que por sua vez produzem espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, que exercem ações antimicrobianas contra uma ampla gama de patógenos (FISCHER; MAIER, 2015; SMALLWOOD et al., 2018).

No entanto, quando a inflamação é descontrolada, pode causar dano tecidual excessivo, levando à destruição do tecido normal provocando o aparecimento de doenças devido ao estresse oxidativo, que está associado a um distúrbio no equilíbrio entre as espécies oxidantes e antioxidantes do organismo (SIES, 1985).

Os compostos fenólicos são vastamente encontrados em produtos naturais e exercem atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antineoplásica, dentre outras (BLANDO et al., 2016; CHUANG; LEOUIFOUDI; HARNAFI; ZYAD, 2015; MCLNTOSH, 2011; MEZNI et al., 2016; SAINI et al., 2014). A vanilina é um exemplo de composto fenólico, sendo um aldeído fenólico que é encontrado em óleos essenciais de várias plantas e tem sido amplamente utilizada como agente aromatizante nas indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética (GALLAGE et al., 2014).

Além do emprego da vanilina como agente aromatizante, a literatura relata várias atividades biológicas, incluindo atividade antioxidante e anti-inflamatória (MURAKAMI et al., 2007; TAI et al., 2011). De fato, foi demonstrado que diversos compostos fenólicos são capazes de inibir a expressão e a liberação de mediadores pró-inflamatórios e enzimas proteolíticas, além de reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio (OLIVIERO et al., 2018).

Diante do exposto, considerando a importância da vanilina, bem como sua potencial aplicação terapêutica em processos inflamatórios, este trabalho tem por objetivo revisar a atividade anti-inflamatória e antioxidante deste composto e seus principais metabólitos, ácido vanílico e álcool vanílico, bem como seus mecanismos de ação em diversos modelos biológicos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Processo inflamatório

A inflamação tem por objetivo a eliminação do patógeno ou da causa inicial da lesão, podendo ser classificada como aguda ou crônica, dependendo da duração da resposta inflamatória (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013; SRISOOK et al., 2017). A inflamação aguda é resultado da resposta imune inata, tendo duração de minutos a poucos dias. Inicia-se pelo recrutamento de proteínas plasmáticas, fluidos e leucócitos, principalmente neutrófilos e macrófagos, para o local da infecção ou lesão. Previamente, os macrófagos e mastócitos presentes no tecido liberam mediadores pró-inflamatórios, como quimiocinas, fatores de necrose tumoral, interleucinas, histamina e outras substâncias que promovem alterações vasculares, resultando no recrutamento de células de defesa para restaurar a homeostase tecidual (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; NIZAMUTDINOVA et al., 2016).

Entretanto, quando o agente nocivo não é eliminado por meio do processo inflamatório agudo, pode-se suceder a inflamação crônica que tem duração de semanas a anos e envolve processos de destruição tecidual, angiogênese, fibrose, recrutamento de linfócitos, além da liberação de mediadores inflamatórios. Quando tais mediadores são liberados de maneira exacerbada, podem afetar células saudáveis e promover o aparecimento de doenças inflamatórias como a psoríase, doença de Crohn, artrite reumatóide, asma brônquica, dentre outras (AYALA-FONTÁNEZ; SOLER; MCCORMICK, 2016; BEL; BRINKE, 2017; THOMPSON; GUPTA; FREEMAN, 2012; ZHAI et al., 2017). Com isso, se tem aumentado o interesse na descoberta de novas substâncias capazes de inibir a formação ou promover o bloqueio da ação de agentes pró-inflamatórios (KIM et al., 2011).

2.2 Usos e ações biológicas da vanilina

A vanilina (Figura 1) é um aldeído fenólico que é encontrado na baunilha e em óleos essenciais de várias plantas, principalmente em espécies do gênero *Vanilla* como a *V. planifolia*, *V. tahitensis* e *V. pompona* (GALLAGE et al., 2014).

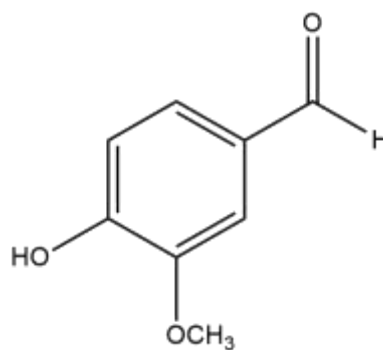


Figura 1: Estrutura química da vanilina (4-hidróxi-3-metoxibenzaldeído).

Fonte: Próprio autor

Devido ao seu aroma único, a vanilina tem sido usada como agente aromatizante nas indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética. Estima-se que anualmente, mais de 16.000 toneladas de vanilina são consumidas em todo o mundo (YANG et al., 2013). A baunilha tem sido usada na culinária mundial, especialmente em sobremesas como sorvetes, cremes, biscoitos doces e em algumas massas. Vale salientar que a baunilha também possui propriedades farmacológicas como atividade antioxidante, antitumoral, anticancerígena e anti-inflamatória. Essas atividades são geralmente atribuídas aos compostos fenólicos encontrados na baunilha, como a vanilina e o ácido vanílico, principal metabólito da vanilina (ANURADHA et al., 2013).

Dados da literatura relatam que a vanilina possui várias atividades biológicas, incluindo atividade antioxidante (TAI et al., 2011); atividade anticarcinogênica, antinociceptiva e anti-metastática, através da inibição da via de sinalização do fator nuclear B (NF- κ B) (LIANG et al., 2009; LIRDPRAPAMONGKOL et al., 2010) e ação neuroprotetora via redução do estresse oxidativo (DHANALAKSHMI et al., 2015).

A ação antioxidante da vanilina foi demonstrada por meio de testes *in vivo* e *in vitro*. Possivelmente, a hidroxila do anel aromático desempenha um papel importante nessa atividade através da cisão homolítica da ligação O-H (BEZERRA; SOARES; DE SOUSA, 2016).

A ação antinociceptiva da vanilina, provavelmente, está relacionada com a sua interação com receptores opióides e α 2-adrenérgicos (PARK et al., 2009). De fato, muitos compostos da classe química da vanilina demonstraram atividade anti-inflamatória e antinociceptiva (DE CÁSSIA et al., 2014; DE CÁSSIA et al.,

2017). Em outro estudo, evidenciou-se que a vanilina possui uma potente ação anti-inflamatória, sendo capaz de inibir a ação do lipopolissacarídeo (LPS) e a expressão do gene da enzima ciclooxygenase 2 (COX-2), responsável pela síntese de prostanoídes (mediadores inflamatórios) (MURAKAMI et al., 2007).

2.3 Relação do estresse oxidativo e processo inflamatório

O estresse oxidativo está associado a um distúrbio no equilíbrio entre as espécies oxidantes e antioxidantes (SIES, 1985). As espécies reativas oxigenadas e nitrogenadas são representadas pelos radicais superóxido, hidroxila, alcóxido, óxido nítrico e o peroxinitrito, essas espécies são conhecidas como pró-oxidantes (PISOSCHI; POP, 2015). Em contrapartida, para a manutenção da homeostase, o corpo possui mecanismos de defesas como enzimas antioxidantes e componentes antioxidantes não enzimáticos (SIES, 1991). Entretanto, em eventos fisiopatológicos, o aumento de espécies reativas não-contrabalançadas resulta no aparecimento do estresse oxidativo, que provoca modificações estruturais e modulação da função dos ácidos nucleicos, lipídeos e proteínas provocando danos celulares e inflamação tecidual (SIES, 2015).

Deve-se considerar que padrões moleculares associados à patógenos ou a danos celulares (PAMPs ou DAMPs) ativam receptores de membrana dos fagócitos, como os receptores *Toll-like* (TLRs), que aumentam a produção de espécies reativas (peróxido de hidrogênio) através das enzimas NADPH oxidase presentes nas mitocôndrias (WEST; SHADEL; GHOSH, 2016). Essa ativação é necessária para a formação do inflamassoma, ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) e liberação de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1β, interleucina-6, fator de necrose tumoral-α) para efetivar uma resposta imune apropriada e eficaz (SCHIEBER; CHANDEL, 2014; WEINBERG; SENA; NAVDEEP, 2015).

Diante das informações apresentadas, em que se explica a relação entre inflamação e estresse oxidativo que se ampliam mutuamente, é possível afirmar que baixos níveis de espécies reativas mantêm o sistema imunológico saudável. Níveis elevados de espécies reativas contribuem para a inflamação através do aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Deste modo, compostos que diminuem o estresse oxidativo contribuem para o efeito anti-inflamatório. Em

geral, o potencial anti-inflamatório das drogas pode ser atribuído à capacidade antioxidante da molécula, como flavonóides e ácidos fenólicos (GUTIÉRREZ-GRIJALVA, et al., 2017; LESJAK, et al., 2018).

Com base nisto, a vanilina e seus metabólitos demonstram possuir um amplo potencial terapêutico frente a várias doenças de caráter inflamatório e oxidativo, sendo assim, torna-se relevante o estudo de seus principais mecanismos de ação na regulação da resposta inflamatória e estresse oxidativo.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar um levantamento bibliográfico sobre a atividade anti-inflamatória e antioxidante da vanilina e seus principais metabólitos

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as diferentes ações anti-inflamatórias da vanilina e seus metabólitos;
- Discutir as propriedades antioxidantes da vanilina e seus metabólitos;
- Estabelecer os possíveis mecanismos de ação anti-inflamatória destes metabólitos e relacioná-los com suas atividades antioxidantes.

4. METODOLOGIA

4.1 Realização do estudo

O estudo foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica, utilizando artigos científicos, a cerca da atividade anti-inflamatória e antioxidante da vanilina e seus principais metabólitos, publicados durante o período de 2008 a 2017.

4.2 Critérios de amostragem utilizados

Os critérios de inclusão e exclusão dos artigos científicos utilizados para estes estudos foram os seguintes:

Critérios de inclusão: estudos encontrados no banco de dados de publicações científicas Pubmed, publicados durante o período de 2008 a 2017, que incluíssem as seguintes palavras-chave: vanilina, 4-hidróxi-3-metoxibenzaldeído, ácido vanílico, álcool vanílico, asma, efeito antiasmático, inflamação, efeito anti-inflamatório, resposta imune, linfócitos, metabolismo, metabólitos, citocinas, resposta antioxidante, imunorregulador. Incluindo apenas artigos publicados na língua inglesa

Critérios de exclusão: artigos publicados em outra língua que não a inglesa.

4.3 Procedimento realizado

Realizou-se uma leitura prévia dos títulos e resumos dos artigos que enquadravam-se nos critérios de inclusão, em seguida, realizou-se uma leitura mais aprofundada dos artigos selecionados, de modo que, foram mantidos os artigos que descreviam de forma detalhada as ações anti-inflamatórias e antioxidantes da vanilina e seus metabólitos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Atividade anti-inflamatória e antioxidante da vanilina em diversos sistemas biológicos.

A vanilina, em modelos experimentais de asma em cobaias, apresentou atividade biológica no trato respiratório. A administração oral de 12,5 mg/kg de vanilina inibiu a resistência específica das vias aéreas, apresentando inibição entre 31,3 a 49,1% na fase imediata da asma e de 26,3 a 41,6% na fase tardia; as cobaias utilizadas como controle positivo foram sensibilizadas com ovalbumina. Na mesma dose também foi constatado que houve redução dos níveis de histamina ($17,9 \pm 1,2\%$). A uma dose de 25 mg/kg, o tratamento com vanilina promoveu uma diminuição significativa no recrutamento de leucócitos para os pulmões (20,7%), especialmente eosinófilos, que são uma das principais células envolvidas na patogênese da asma. Os resultados dos testes foram obtidos em comparação com controles sensibilizados com ovalbumina (JANG; LEE; KIM et al., 2010).

A via de sinalização do NF- κ B é de extrema importância para o desenvolvimento da resposta imune, bem como para o processo inflamatório. Quando ativa, essa via de sinalização favorece a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1 β e 6 (IL-1 β , IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outros mediadores (POLESSO et al., 2017). Substâncias que inibem esta via de sinalização podem possuir propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras (WANG et al., 2014).

Wu e colaboradores (2009), constataram que a administração oral de vanilina 50 mM (36,3 mg/kg) foi capaz de prevenir e tratar a colite induzida por ácido trinitrobenzenossulfônico em camundongos; um efeito dependente da dose que ocorre através da inibição da via do NF- κ B e supressão da atividade dos linfócitos Th1. Além disso, a vanilina promoveu a redução da expressão de IL-1 β , IL-6, TNF- α e Interferon-gama (IFN- γ) nas células do cólon e induziu a produção da interleucina 4 (IL-4), que apresenta ação anti-inflamatória através da redução da secreção de mediadores inflamatórios; tais como prostaglandina E2 (PGE2), fosfolipase A2 (PLA2), COX-2 e outros (WOJDASIEWICZ et al., 2014). Com isso,

sugere-se que a vanilina possa ser utilizada para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais. No entanto, mais estudos devem ser realizados para melhor compreensão dos mecanismos anti-inflamatórios da vanilina sobre o trato gastrointestinal.

Durante o processo inflamatório as células de defesa, principalmente fagocitárias, produzem espécies reativas de oxigênio (ROS) e outros radicais livres para neutralizar as possíveis causas da inflamação. Entretanto, quando são produzidas demasiadamente, podem lesar as células saudáveis por meio da peroxidação lipídica das membranas celulares, danos ao material genético e desnaturação de proteínas, provocando danos indesejáveis ao corpo, além de prolongar o processo inflamatório (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Substâncias que possuem efeitos antioxidantes são capazes de prevenir danos celulares causados pelo excesso de radicais livres, inibindo o desenvolvimento de um quadro inflamatório (MONIRUZZAMAN et al., 2015).

Makni e colaboradores (2011), examinando o efeito hepatoprotetor exercido pela vanilina frente ao modelo hepatotóxico de tetracloreto de carbono (CCl_4) em ratos relataram a atividade antioxidante da vanilina. Com base nos resultados, a administração de 150 mg/kg de vanilina durante três dias inibiu a necrose tecidual, peroxidação lipídica hepática e preveniu o aumento das concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). A vanilina também reduziu a expressão de IL-1 β , IL-6 e TNF- α e bloqueou a depleção das enzimas antioxidantes: catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutatona reduzida (GSH) no fígado.

O efeito hepatoprotetor da vanilina provavelmente está relacionado à sua capacidade de impedir que o CCl_4 forme radicais livres, devido a sua potente atividade antioxidante. A administração de vanilina (2 mM) em fígado isolado de rato também foi capaz de suprimir a intensa atividade respiratória das células de Kupffer (GALGANI; NÚÑEZ; VIDELA, 2012), a qual sob condições inflamatórias converte O_2 em ROS através da enzima NADPH oxidase.

Em camundongos, a administração de vanilina (100 mg/kg) exibiu atividade hepatoprotetora frente ao estresse oxidativo induzido pela administração oral de KBrO_3 , de modo a inibir o aumento das transaminases plasmáticas, reduzir a

peroxidação lipídica, formação de produtos de oxidação avançada de proteínas, atenuar a depleção de glutathiona no fígado, reduzir a expressão das citocinas inflamatórias 1β , IL-6, TNF- α , além de suprimir a expressão da COX-2, sendo também capaz de bloquear alterações ao DNA de hepatócitos e necrose celular (SAAD et al., 2016). O uso de antioxidantes e anti-inflamatórios tem sido bastante promissor para o tratamento de doenças hepáticas, e com base nesses estudos observou-se que a vanilina exerce intensa atividade hepatoprotetora e anti-inflamatória através de diferentes mecanismos de ação (LI et al., 2015; LAM et al., 2016).

Lim e colaboradores (2008) notaram que a administração oral de vanilina (93,3 mg/kg) inibiu a permeabilidade vascular em 50% dos testes em camundongos, utilizando o ácido acético como um agente indutor da permeabilidade vascular. Enquanto, a administração de vanilina (1,0 mM) em células de macrófagos murinos (RAW 264,7), estimuladas por LPS, reduziu a produção de óxido nítrico (NO) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Promovendo a inibição do relaxamento dos vasos sanguíneos que ocorre durante os processos inflamatórios. O extrato de acetato de etila da *Gastrodia elata* também reduziu a permeabilidade vascular cerebral, e a liberação/ativação da iNOS em ratos (HE et al., 2016), sugere-se que a vanilina esteja envolvida nesta atividade (Figura 2), sendo um dos principais constituintes deste extrato (PARK; KIM; KANG, 2011). Deste modo, foi possível inferir que a atividade farmacológica da vanilina no sistema vascular é promissora, especialmente frente a doenças inflamatórias que promovem o aumento da permeabilidade vascular, como a doença periodontal (KUBONIWA et al., 2016).

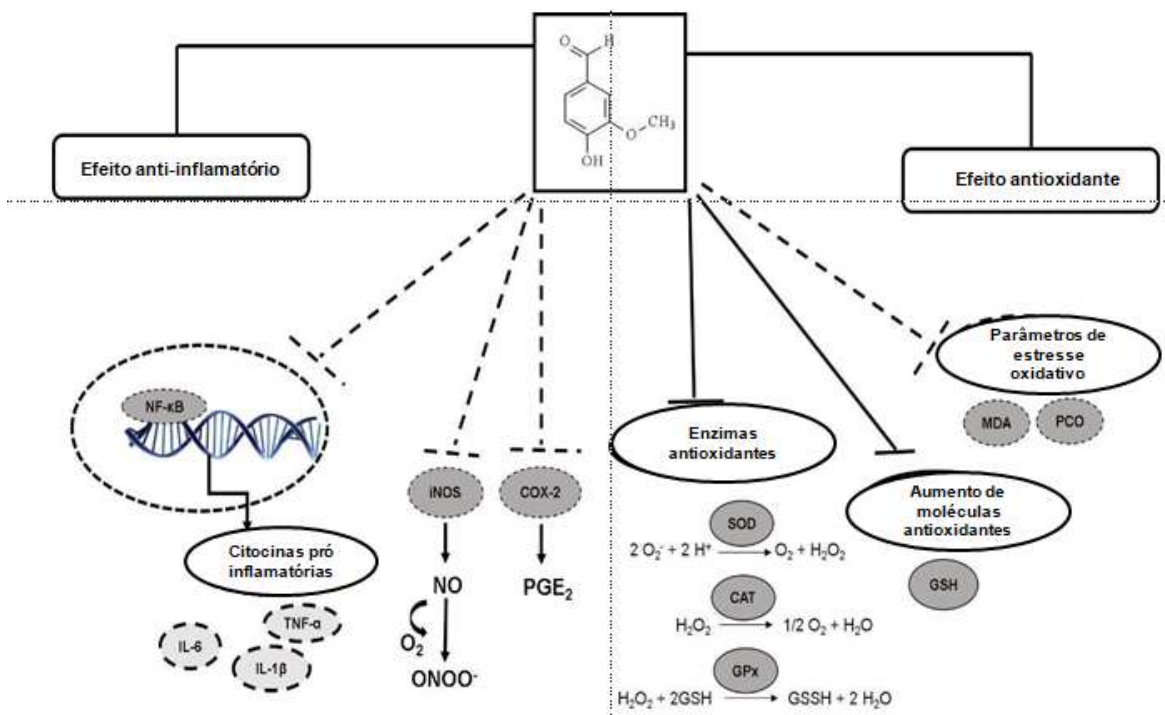


Figura 2: Efeito da vanilina no controle da inflamação e no estresse oxidativo. Linhas tracejadas - Inibição; Linha Completa – Ativação.

Fonte: Próprio autor

Os mastócitos, geração de ROS, estresse oxidativo, infiltração de neutrófilos e liberação de citocinas pró-inflamatórias estão envolvidos na formação de úlceras (ARAB et al., 2015; THOMAS et al., 2015). Um estudo recente investigou os efeitos gastroprotetores da vanilina em ratos, em um modelo experimental de úlcera gástrica induzida por etanol. O pré-tratamento com vanilina (50/100/200 mg/kg) inibiu a formação de úlceras, de forma dependente da dose; reduzindo tanto a secreção gástrica como a acidez, promovendo gastroproteção (AL-ASMARI et al., 2016). A administração de vanilina reduziu tanto o recrutamento quanto a ativação dos mastócitos nos estômagos do rato, reduzindo os níveis de mediadores, como a histamina e citocinas (MOLDERINGS et al., 2010). Além disso, o pré-tratamento com vanilina atenuou o estresse oxidativo induzido pelo etanol, conseqüentemente, reduziu a infiltração de neutrófilos, produção de citocinas via NF-κB e formação de ROS, uma vez que o estresse oxidativo promove o desenvolvimento de processos inflamatórios (AL-ASMARI et al., 2016).

Por vezes, durante o tratamento de tumores opta-se pelo uso de

substâncias quimioterápicas, que apesar de serem efetivas são bastante tóxicas para diversos órgãos como os rins, principalmente por induzirem o estresse oxidativo e processos inflamatórios nestes órgãos (PABLA; DONG, 2008). De modo a atenuar a toxicidade promovida por agentes quimioterápicos, se faz uso de compostos anti-inflamatórios e antioxidantes, estudos revelam que alguns produtos naturais são eficazes no alívio da toxicidade promovida pelo uso de tais drogas (ALHOSHANI et al., 2017; LEE et al., 2013). A administração oral de vanilina (100 mg/kg) durante quatro semanas em ratos foi capaz de reduzir a toxicidade renal induzida pela cisplatina; por meio da atenuação do estresse oxidativo devido ao aumento da glutathiona reduzida (GSH) e redução do malondialdeído (MDA), marcador biológico para estresse oxidativo. Além disso, ocorreu diminuição da ativação da via NF- κ B e expressão de TNF- α (ELSEWEIDY et al., 2017).

A administração de vanilina também foi capaz de reduzir a fibrose renal, através da redução da expressão do fator de crescimento transformador beta e fator de crescimento de fibroblastos 23 (ELSEWEIDY et al., 2017). De forma semelhante, Fouad e Melhim (2017) investigaram o efeito nefroprotetor da vanilina frente à administração de cisplatina e metotrexato em ratos. O tratamento com vanilina (150 mg/kg/7 dias) promoveu diminuição significativa da creatinina sérica, cistatina C, TNF- α , IL-18 (citocina pró-inflamatória) e NF- κ B p65, além de impedir a apoptose celular. A vanilina também exibiu uma potente ação nefroprotetora frente o estresse oxidativo induzido por CCl₄ (MAKNI et al., 2012), além de não exibir toxicidade renal quando administrada em concentrações de até 300 mg/kg via oral ou peritonal (HO et al., 2011).

Recentemente, avaliou-se a atividade anti-inflamatória da vanilina frente à inflamações crônicas cutâneas como a psoríase, constatando-se que a administração oral de vanilina na concentração de 100 mg/kg foi capaz de prevenir os danos à pele de ratos, de forma significativa, através da inibição do recrutamento de células de defesa para os tecidos, bem como por meio da redução da expressão dos genes responsáveis pela produção de IL17-A, IL-17F e IL-23, principais interleucinas envolvidas na patogênese da psoríase (CHENG et al., 2017).

A vanilina atravessa a barreira hematoencefálica (LIN et al., 2008); deste

modo, torna-se possível avaliar sua atividade neuroprotetora. Em um teste de neurotoxicidade induzido por KBrO_3 , a administração peritoneal de 100 mg/kg de vanilina em camundongos foi capaz de mitigar os efeitos neurotóxicos do KBrO_3 , melhorando tanto a atividade quanto a saúde dos camundongos tratados, quando comparados com a população controle (administração apenas de KBrO_3). Também houve melhorias nos parâmetros de estresse oxidativo cerebral, através dos aumentos de GSH, ácido ascórbico e expressão das enzimas antioxidantes SOD e glutathione peroxidase (GPx). Fora isto, ocorreu diminuição da expressão gênica das interleucinas IL-1 β e IL-6 (SAAD et al., 2017). Vale ressaltar que o extrato metanólico de *Gastrodia elata* também exibiu ação neuroprotetora, sendo a vanilina um de seus principais metabólitos (TSAI et al., 2011).

A neuroinflamação está envolvida em doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (DP) (TANSEY; GOLDBERG et al., 2010). A microglia é a principal célula responsável pela neuroinflamação; pois produzem mediadores inflamatórios que podem danificar os neurônios adjacentes (VIRGILIO et al., 2016). Deste modo, a supressão da atividade microglial pode ser efetiva no tratamento de doenças neurodegenerativas como a DP.

Em um estudo conduzido por Yan e colaboradores (2017), a DP foi induzida em ratos pela administração de LPS na substância negra, em seguida, administrou-se 20 mg/kg de vanilina por quatro semanas. Com base nos resultados, notou-se que houve uma melhora na disfunção motora dos ratos tratados com vanilina, quando comparada com os controles, isso foi observado em conjunto com reduções na degeneração de neurônios dopaminérgicos, atividade das células da microglia e redução da expressão de iNOS, COX-2, IL-1 β e IL-6 através da inibição das vias de sinalização ERK1/2, p38 e NF-kB p65. A administração de vanilina também foi capaz de prevenir a progressão da DP em ratos por meio da redução do estresse oxidativo, diminuindo a formação de ROS e apoptose induzida pela rotenona, promovendo aumento dos níveis das enzimas antioxidantes SOD, CAT e GSH e GPx (DHANALAKSHMI et al., 2016). Sugere-se que a vanilina possa ser um agente terapêutico promissor no auxílio do tratamento de doenças neurodegenerativas, exercendo atividade neuroprotetora através da redução do estresse oxidativo cerebral, prevenção de neuroinflamação e inibição da liberação de mediadores pró-inflamatórios, além de modular a

atividade das células microgliais.

5.2 Metabolismo da vanilina e ações anti-inflamatórias e antioxidantes de seus principais metabólitos

Em um estudo sobre o metabolismo da vanilina administrada na dose de 100 mg/kg por via oral em ratos, observou-se que após 48 horas, a análise de urina destes animais revelou que 94% da vanilina havia sido biotransformada nos seguintes metabólitos: ácido vanílico (47%), álcool vanílico (19%), vaniloilglicina (10%), catecol (8%), 4-metilcatecol (2%), guaiacol (0-5%) e 4-metilguaiacol (0-6%) (STRAND; SCHELIN, 1975). A Figura 3 mostra as estruturas químicas dos metabólitos formados a partir da vanilina.

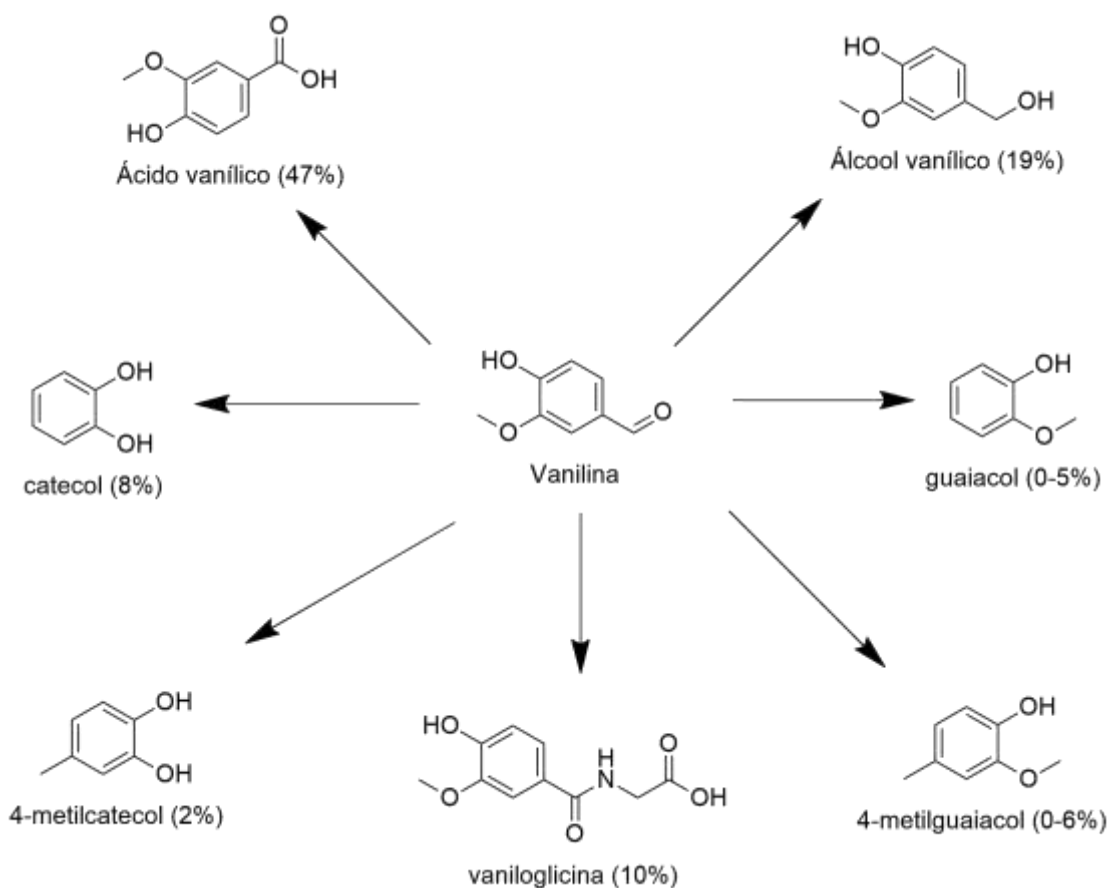


Figura 3: Metabólitos da vanilina.

Fonte: Próprio autor

O ácido vanílico (ácido 4-hidróxi-3-metoxibenzóico) é a forma oxidada da vanilina e seu principal metabólito, pode ser encontrado em grandes quantidades

nas raízes de *Angelica sinensis*, uma planta medicinal amplamente utilizada na China devido às suas diversas ações farmacológicas, que incluem atividades anti-inflamatórias, hepatoprotetoras e nefroprotetoras (CHAO et al., 2010; HUA et al., 2014; BUNEL et al., 2015).

Como a vanilina, o ácido vanílico também possui atividades biológicas, como ação antioxidante e anti-inflamatória. Em um estudo realizado em hamsters, a ação antioxidante do ácido vanílico foi analisada por administração oral de 7,12-Dimetilbenz[a]antraceno (potente agente indutor de estresse oxidativo). Os animais foram então tratados com doses orais de ácido vanílico (200 mg/kg) durante catorze semanas. A partir dos resultados, pode-se observar que os níveis dos agentes antioxidantes SOD, CAT, GPx, vitamina E, vitamina C e GSH aumentaram significativamente na população de animais tratados com ácido vanílico (NBALAGAN et al., 2017). No estudo realizado por Chou e colaboradores (2010), a atividade antioxidante da vanilina e do ácido vanílico foi comparada através da capacidade de eliminação de radicais livres. O ácido vanílico demonstrou ser mais eficiente na eliminação de radicais livres do que a vanilina. Essa diferença na potência antioxidante dos compostos foi atribuída à presença do grupo carboxila na estrutura química do ácido vanílico (CHOU et al., 2010).

O ácido vanílico também exibiu um potente efeito cardioprotetor em ratos, em que o isoproterenol foi utilizado como agente cardiotóxico, pois promove o aumento das troponinas séricas cardíacas, peroxidação lipídica, citocinas inflamatórias e a redução dos níveis de antioxidantes cardíacos. Pode-se observar que a população de ratos que recebeu o pré-tratamento oral com ácido vanílico (5 mg/kg e 10 mg/kg) durante dez dias, foi capaz de prevenir os danos causados pelo isoproterenol, por meio da redução dos níveis de troponinas séricas cardíacas, peroxidação lipídica e aumento dos níveis e da atividade de SOD, CAT e GPx. Além de reduzir a expressão dos genes responsáveis pela produção de IL-6, IL-1 β e TNF- α (PRINCE; RAJAKUMAR; DHANASEKAR, 2011).

De forma semelhante à vanilina, o ácido vanílico apresentou atividade benéfica frente à colite ulcerativa em camundongos. Inicialmente, administrou-se 200 mg/kg de ácido vanílico diariamente por sete dias, em seguida, administrou-se sulfato de dextrano como agente indutor da colite. Os resultados demonstraram que o tratamento com ácido vanílico foi capaz de reduzir os danos causados pela

colite, suprimindo de modo significativo a atividade da COX-2 e a via de sinalização NF- κ B, promovendo diminuição dos níveis plasmáticos de IL-6 (KIM et al., 2010). De forma semelhante, o ácido vanílico (100 μ M) promoveu a diminuição da síntese de TNF- α , IL-6, COX-2 e suprimiu a ativação da via de sinalização NF- κ B em macrófagos de ratos (KIM et al., 2011).

Além disso, o ácido vanílico também exibiu uma notável ação hepatoprotetora em um experimento conduzido em camundongos. Primeiramente, administrou-se via intraperitoneal 10 mg/kg de ácido vanílico, em seguida, injetou-se concanavalin-A como agente hepatotóxico. A partir dos resultados, constatou-se que o ácido vanílico foi capaz de reduzir significativamente os níveis das transaminases hepáticas AST e ALT, indicando efeito hepatoprotetor, apresentou uma potente ação antioxidante por meio da eliminação de radicais livres que poderiam causar lesão hepática, além de reduzir os níveis de IL-6, TNF- α e IFN- γ (ITOH, et al., 2009). Vale salientar que o ácido vanílico também foi capaz de suprimir a fibrose hepática, induzida por CCL₄, em camundongos (ITOH et al., 2010).

O tratamento com ácido vanílico (200 mg/kg via oral) também foi capaz de prevenir glomerulonefrite em camundongos. Na pesquisa realizada por Kakalij e colaboradores (2016), provocou-se glomerulonefrite através da administração de albumina catiônica de soro bovino, formando imunocomplexos que causam danos renais. O ácido vanílico foi capaz reverter as lesões renais, sendo evidenciado por meio da diminuição da proteinúria, creatinina sérica, uréia sérica, TNF- α e aumento dos antioxidantes SOD, CAT e GSH. Fora isso, realizou-se um ensaio toxicológico e constatou-se que o ácido vanílico não apresentou toxicidade na concentração de 2000 mg/kg, indicando a segurança do uso desta substância.

Tal como a vanilina, o ácido vanílico também possui ação neuroprotetora e isto foi constatado no estudo de Amin e colaboradores (2017). Primeiramente, induziu-se o estresse oxidativo e neuroinflamação em ratos por meio da administração de β -amilóide, em contraste, a administração de 30 mg/kg, durante três semanas, de ácido vanílico via intraperitoneal, promoveu redução da ativação das microglias através da inibição da iNOS, reduziu o estresse oxidativo removendo ROS, promoveu o aumento de antioxidantes, reduziu a neuroinflamação e neuroapoptose. De modo semelhante, o extrato alcoólico da

raíz de *Angelica sinensis* apresentou atividade neuroprotetora frente à administração de β -amilóide, tendo o ácido vanílico como um de seus principais metabólitos (HUANG; LIN; CHIANG, 2008). Além disso, o ácido vanílico também atenuou a hiperemia cerebral reativa e promoveu melhora da ruptura da barreira hematoencefálica em ratos, demonstrando uma potente ação neuroprotetora (KHOSHNAM et al., 2018).

O álcool vanílico (álcool 4-hidróxi-3-metoxibenzílico) é a forma reduzida da vanilina e seu segundo principal metabólito, que pode ser encontrado nos rizomas de *Gastrodia elata* (ZHAN et al., 2016). Tem notável ação neuroprotetora e antioxidante, segundo dados obtidos no estudo de Kim, Choi e Jung (2011), em que seus efeitos sobre células dopaminérgicas MN9D foram testados com o agente neurotóxico 1-metil-4-fenilpiridínio. O álcool vanílico (20 μ M) foi capaz de reduzir os níveis de ROS e atenuar a apoptose neuronal, diminuindo a relação Bax/Bcl-2. O extrato etanólico de *Gastrodia elata* também mostrou ação neuroprotetora, atenuando significativamente a apoptose e a produção de ROS em células dopaminérgicas SH-SY5Y tratadas com 1-metil-4-fenilpiridínio (AN et al., 2010).

Com relação à atividade anti-inflamatória do álcool vanílico, o mesmo foi capaz de inibir significativamente a permeabilidade vascular de ratos após a administração oral de 30 mg/kg, além de diminuir o volume de exsudato, recrutamento de células polimorfonucleares e promoveu efeito anti-nociceptivo (JUNG et al., 2008), sugerindo que a biossíntese de prostanóides possa estar envolvido nestes mecanismos. Vale salientar que neste mesmo estudo realizou-se um ensaio de citotoxicidade pelo MTT em macrófagos RAW 264.7 para averiguar a toxicidade do álcool vanílico, onde o mesmo não alterou a viabilidade celular até a concentração de 0,5 mM.

6. CONCLUSÃO

Os estudos realizados com a vanilina usando modelos experimentais relacionados a processos inflamatórios e estresse oxidativo demonstram o potencial deste composto para uso clínico como um candidato a fármaco anti-inflamatório para uma ampla gama de doenças.

Os dados desta revisão podem ser usados em novos estudos químicos e farmacológicos da vanilina, ácido vanílico e álcool vanílico, inclusive em combinação com medicamentos anti-inflamatórios para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes. O consumo de alimentos contendo vanilina e seus principais metabólitos deve contribuir para a manutenção da saúde e melhor qualidade de vida, especialmente frente a doenças neurodegenerativas, pois todos os compostos apresentaram efeito neuroprotetor.

No entanto, mais estudos devem ser realizados para melhor compreensão dos diferentes mecanismos de ação destes compostos e estabelecer a segurança toxicológica dos mesmos para a triagem clínica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology**, 8 th ed.; Elsevier, Rio de Janeiro, Brazil, p. 39-44, 2015

AL-ASMARI, A.; AL SHAHRANI, H.; AL MASRI, N.; AL FARAI, A.; ELFAKI, I.; ARSHADUDDIN, M. Vanillin abrogates ethanol-induced gastric injury in rats via modulation of gastric secretion, oxidative stress and inflammation. **Toxicol. Rep.** vol. 3, p. 105-113, 2016.

ALHOSHANI, A. R.; HAFEZ, M.; HUSAIN, S.; AL-SHEIKH, A. M.; ALOTAIBI, M. R.; AL-REJAIE, S. S.; AL-SHABANAH, O. A. Protective effect of rutin supplementation against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. **BMC Nephrol.** vol. 18, n. 1, p. 194-203, 2017.

AMIN, F. U.; SHAH, S. A.; KIM, M. O. Vanillic acid attenuates A β 1-42-induced oxidative stress and cognitive impairment in mice. **Scientific Reports.** vol. 7, p. 40753, 2017.

AN, H.; KIM, I. S.; KOPPULA, S.; KIM, B. W.; PARK, P. J.; LIM, B. O.; CHOI, D. K. Protective effects of *Gastrodia elata* Blume on MPP⁺-induced cytotoxicity in human dopaminergic SH-SY5Y cells. **Journal of Ethnopharmacology.** vol. 130, n. 2, p. 290-298, 2010

ANURADHA, K., SHYAMALA, B. N., & NAIDU, M. M. Vanilla-its science of cultivation, curing, chemistry, and nutraceutical properties. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition.** vol. 53, no. 12, p. 1250- 1276, 2013.

ARAB, H. H.; SALAMA, S. A.; OMAR, H. A.; ARAFA, E. S. A.; PRINCIPE, I. A. Diosmin protects against ethanol- induced gastric injury in rats: novel anti-ulcer actions. **PloS One.** vol. 10, n. 3, p. e0122417, 2015.

AYALA-FONTÁNEZ, N.; SOLER, D. C.; MCCORMICK, T. S. Current knowledge

on psoriasis and autoimmune diseases. **Psoriasis (Auckland, Nz)**. vol. 6, p. 7-32, 2016

BEL, E. H.; BRINKE, A.T. New anti-eosinophil drugs for asthma and COPD: targeting the trait!. **Chest**. vol. 152, n. 6, p. 1276-1282, 2017.

BEZERRA, D.P.; SOARES, A.K.; DE SOUSA, D.P. Overview of the Role of Vanillin on Redox Status and Cancer Development. **Oxid. Med. Cell Longev**. vol. 2016, p. 9734816, 2016.

BLANDO, F.; ALBANO, C.; LIU, Y.; NICOLETTI, I.; CORRADINI, D.; TOMMASI, N.; GERARDI, C.; MITA, G.; KITTS, D.D. Polyphenolic composition and antioxidant activity of under-utilised *Prunus mahaleb* L. fruit. **J. Sci. Food Agric**. vol. 96, n. 8, p. 2641-2649, 2016.

BUNEL, V.; ANTOINE, M. H.; NORTIER, J.; DUEZ, P.; STÉVIGNY, C. Nephroprotective effects of ferulic acid, Z- ligustilide and E-ligustilide isolated from *Angelica sinensis* against cisplatin toxicity in vitro. **Toxicology in Vitro**. vol. 29, n. 3, p. 458-467, 2015.

CHAO, W. W.; HONG, Y. H.; CHEN, M. L.; LIN, B. F. Inhibitory effects of *Angelica sinensis* ethyl acetate extract and major compounds on NF- κ B trans-activation activity and LPS-induced inflammation. **Journal of Ethnopharmacology**. vol. 129, n. 2, p. 244-249, 2010.

CHENG, H. M.; CHEN, F. Y.; LI, C. C.; SO, H. Y.; LIAO, Y. F.; HO, T. Y.; SCHOOL, C. Y. Oral administration of Vanillin Improves Imiquimod-Induced Psoriatic Skin Inflammation in mice. **J. Agric. Food Chem**. vol. 65, n. 47, p. 10233-10242, 2017.

CHOU, T. H.; DING, H. Y.; HUNG, W. J.; LIANG, C. H. Antioxidative characteristics and inhibition of α - melanocyte- stimulating hormone- stimulated melanogenesis of vanillin and vanillic acid from *Origanum vulgare*. **Experimental Dermatology**. vol. 19, n. 8, p. 742-750, 2010.

CHUANG, C.C.; MCLINTOSH, M. K. Potential mechanisms by which polyphenol-rich grapes prevent obesity-mediated inflammation and metabolic diseases. **Annu. Rev. Nutr.** vol. 31, p. 155-176, 2011.

DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ, R.; ANDRADE, L.N.; DOS REIS BARRETO DE OLIVEIRA, R.; DE SOUSA, D.P. A Review on Anti-Inflammatory Activity of Phenylpropanoids Found in Essential Oils. **Molecules.** vol. 19, n. 2, pp. 1459-1480, 2014.

DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ, R.; LIMA, T.C.; DA NÓBREGA, F.R.; DE BRITO, A.E.M.; DE SOUSA, D.P. Analgesic-Like Activity of Essential Oil Constituents: An Update. **Int. J. Mol. Sci.** vol. 18, n. 12, p. 2392, 2017.

DHANALAKSHMI, C.; JANAKIRAMAN, U.; MANIVASAGAM, T.; THENMOZHI, A. J.; ESSA, M.; KALANDAR, A.; GUILLEMIN, G. J. Vanillin attenuated behavioral impairments, neurochemical deficits, oxidative stress and apoptosis against rotenone induced rat model of Parkinson's disease. **Neurochem. Res.** vol. 41, n. 8, p. 1899-1910, 2016.

DHANALAKSHMI, C.; MANIVASAGAM, T.; NATARAJ, J.; JUSTIN THENMOZHI, A.; THIS, M. Neurosupportive role of vanillin, the natural phenolic compound, on rotenone induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells. **Evid. Based Complement. Alternat. Med.** vol. 2015, p. 1-11, 2015.

ELSEWEIDY, M.; ASKAR, M. E.; ELSWEFY, S. E.; SHAWKY, M. The new modulator Vanillin candidate renal injury induced by cisplatin in experimental rats. **Cytokine.** vol. 99, p. 260-265, 2017

FISCHER R, MAIER O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. **Oxid. Med.. Cell. Longev.** vol. 2015, 610813, 2015.

GALGANI, J. E.; NÚÑEZ, B.; VIDELA, L. A. Vanillin suppresses Kupffer cell-

related carbon colloidal-induced respiratory burst activity in isolated perfused rat liver: Anti-inflammatory implications. **Food Funct.** vol. 3, p. 1319-1323, 2012.

GALLAGE, N. J.; HANSEN, E. H.; KANNANGARA, R.; OLSEN, C. E.; MOTAWIA, M. S.; JØRGENSEN, K.; INGER, H.; HEBELSTRUP, K.; GRISONI, M.; MØLLER, B. L. Vanillin formation from ferulic acid in *Vanilla planifolia* is catalysed by a single enzyme. **Nat. Commun.** vol. 5, p. 4037, 2014.

GUTIÉRREZ-GRIJALVA EP, PICOS-SALAS MA, LEYVA-LÓPEZ N, CRIOLLO-MENDOZA MS, VAZQUEZ-OLIVO G, HEREDIA JB. Flavonoids and Phenolic Acids from Oregano: Occurrence, Biological Activity and Health Benefits. **Plants.** vol. 7, n. 1, p. 2, 2017.

HE, F.; DUAN, X.; DAI, R.; WANG, W.; YANG, C.; LIN, Q. Protective Effects of ethyl acetate extraction from *Gastrodia Elata* blume on blood-brain barrier in cerebral focal ischemia reperfusion. **Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.** vol. 13, n. 4, p. 199-209, 2016.

HO, K.; YAZAN, L. S.; ISMAIL, N.; ISMAIL, M. Toxicology study of vanillin on rats orally and intra-peritoneal administration. **Food Chem. Toxicol.** vol. 49, n. 1, p. 25-30, 2011.

HUA, Y.; XUE, W.; ZHANG, M.; WEI, Y.; JI, P. Metabonomics study on the hepatoprotective effect of polysaccharides from different preparations of *Angelica sinensis*. **Journal of Ethnopharmacology.** vol. 151, n. 3, p. 1090-1099, 2014.

HUANG, S. H.; LIN, C. M.; CHIANG, B. H. Protective effects of *Angelica sinensis* extract on amyloid β - peptide-induced neurotoxicity. **Phytomedicine.** vol. 15, n. 9, p. 710-721, 2008.

ITOH, A.; ISODA, K.; KONDOH, M.; KAWASE, M.; KOBAYASHI, M.; TAMESADA, M.; YAGI, K. Hepatoprotective effect of syringic acid and vanillic acid on

concanavalin a-induced liver injury. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. vol. 32, n. 7, p. 1215-1219, 2009.

ITOH, A.; ISODA, K.; KONDOH, M.; KAWASE, M.; WATARI, A.; KOBAYASHI, M.; YAGI, K. Hepatoprotective effect of syringic acid and vanillic acid on CCL4-induced liver injury. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. vol. 33, n. 5, p. 983-987, 20010.

JANG, Y. W.; LEE, J. Y.; KIM, C. J. Anti-cannibalistic activity of phenolic compounds from the roots of *Gastrodia elata* Bl. **Int. Immunopharmacol.** vol 10, n. 2, p.147-154, 2010.

JUNG, H. J.; SONG, Y. S.; LIM, C. J.; PARK, E. H. Anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of vanillyl alcohol. **Archives of Pharmacal Research**. vol. 31, n. 10, p. 1275-1279, 2008.

KAKALIJ, M.; TEJASWINI, G.; PATIL, M. A.; DINESH KUMAR, B.; DIWAN, P. V. Vanillic acid ameliorates cationic bovine serum albumin induced immune complex glomerulonephritis in BALB/c mice. **Drug development research**. vol. 77, n. 4, p. 171-179, 2016.

KHOSHNAM, S. E.; FARBOOD, Y.; MOGHADDAM, H. F.; SARKAKI, A.; BADAVI, M.; KHORSANDI, L. Vanillic acid attenuates cerebral hyperemia, blood-brain barrier disruption and anxiety-like behaviors in rats following transient bilateral common carotid occlusion and reperfusion. **Metabolic Brain Disease**. vol. 33, n. 3, p. 785-793, 2018.

KIM, I. S., CHOI, D. K., & JUNG, H. J. Neuroprotective effects of vanillyl alcohol in *Gastrodia elata* Blume through suppression of oxidative stress and anti-apoptotic activity in toxin-induced dopaminergic MN9D cells. **Molecules**. vol. 16, n. 7, p. 5349-5361, 2011.

KIM, M. C.; KIM, S. J.; KIM, D. S.; JEON, Y. D.; PARK, S. J.; LEE, H. S.; UM, J.Y.; HONG, S. H. Vanillic acid inhibits inflammatory mediators by suppressing NF- κ B in

lipopolysaccharide-stimulated peritoneal mouse macrophages. **Immunopharmacol. Immunotoxicol.** vol. 33, n. 3, p. 525-532, 2011.

KIM, S. J.; KIM, M. C.; UM, J. Y.; HONG, S. H. The beneficial effect of vanillic acid on ulcerative colitis. **Molecules.** vol. 15, n. 10, p. 7208-7217, 2010.

KUBONIWA, M.; SAKANAKA, A.; HASHINO, E.; BAMBA, T.; FUKUSAKI, E.; BLAKE, A. Prediction of metabolic profiling periodontal inflammation track of saliva. **J. Dent. Res.** vol. 95, p. 1381-1386, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran Pathologic Patologia-Bases of Diseases**, 9 th ed.; Elsevier, Rio de Janeiro, Brazil; p. 29-32, 2013.

LAM, P.; CHEUNG, F.; TAN, H. Y.; WANG, N.; YUEN, M. F.; FENG, Y. Hepatoprotective effects of Chinese medicinal herbs: the focus on anti-inflammatory and anti-oxidative activities. **Int. J. Mol. Sci.** vol. 17, n. 4, p. 465, 2016.

LEE, H.; LEE, G.; KIM, H.; BAE, H. Paeonol, the major compound of moutan cortex, attenuates cisplatin- induced nephrotoxicity in mice. **Evid. Based Complement. Altern. Med.** vol. 2013, p. 1-7, 2013.

LEOUIFOUDI, I.; HARNAFI, H.; ZYAD, A. Olive Mill Waste extracts: polyphenols content, antioxidant and antimicrobial activities. **Adv. Pharmacol. Sci.** vol. 2015, p. 1-11, 2015.

LESJAK, M.; BEARA, N.; DIANDRA P.; MAJKIĆ, T.; BEKVALAC, K.; ORČIĆ, D.; MIMICA-DUKIĆ, N. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. **Journal of Functional Foods.** vol 40, p. 68-75, 2018

LI, S.; TAN, H. Y.; WANG, N.; ZHANG, Z. J.; LAO, L.; WONG, C. W.; FENG, Y. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. **Int. J. Mol. Sci.** vol. 16, n. 11, p. 26087-26124, 2015.

LIANG, J. A.; WU, S. L.; YOU, H. Y.; SCHOOL, C. Y.; HO, T. Y. Vanillin inhibits matrix metalloproteinase-9 expression through down-regulation of nuclear factor- κ B signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells. **Mol. Pharmacol.** vol. 75, p. 151-157, 2009.

LIM, E. J.; KANG, H. J.; JUNG, H. J.; SONG, Y. S.; LIM, C. J.; PARK, E. H. Anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of vanillin in ICR mice. **Biomol. Ther.** vol. 16, p. 132-136, 2008.

LIN, L. C., CHEN, Y. F., LEE, W. C., WU, Y. T., & TSAI, T. H. Pharmacokinetics of gastrodin and its metabolite p-hydroxybenzyl alcohol in rat blood, brain and bile by microdialysis coupled to LC-MS/MS. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.** vol. 48, n. 3, p. 909-917, 2008.

LIRDPRAPAMONGKOL, K.; SAKURAI, H.; SUZUKI, S.; KOIZUMI, K.; PRANGSAENGTONG, O.; VIRIYAROJ, A.; RUCHIRAWAT, S.; SVASTI, J.; SAIKI, I. ALBANY ADULT SCHOOL I. Vanillin enhances TRAIL-induced apoptosis in cancer cells through stage of NF- κ B activation. **In vivo.** vol. 24, n. 4, p. 501-506, 2010.

MAKNI, M.; CHTOUROU, Y.; FETOUI, H.; GAROUI, E. M.; BOUDAWARA, T.; ZEGHAL, N. Evaluation of the antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective properties of vanillin in carbon fumigants-treated rats. **Eur. J. Pharmacol.** vol. 668, n. 1-2, p. 133-139, 2011.

MAKNI, M.; CHTOUROU, Y.; GAROUI, E. M.; BOUDAWARA, T.; FETOUI, H. Fumigants Carbon-induced nephrotoxicity and DNA damage in rats: protective role of vanillin. **Hum. Exp. Toxicol.** vol. 31, n. 8, p. 844-852, 2012.

MEZNI, F.; SHILI, S.; ALI, N. B.; KHOUJA, M. L.; KHALDI, MAAROUFI, A. Evaluation of *Pistacia lentiscus* seed oil and phenolic compounds for in vitro antiproliferative effects against bhk21 cells. **Pharm. Biol.** vol. 54, n. 5, p. 747-

751, 2016 .

MOLDERINGS, G. J.; MEIS, K.; KOLCK, U. W.; HOMANN, J.; FRIELING, T. Comparative analysis of mutation of kit tyrosine kinase in mast cells from patients with systemic mast cell activation syndrome and healthy subjects. **Immunogenetics**. vol. 62, n.11-12, p. 721-727, 2010.

MONIRUZZAMAN, M.; LEE, G.; BOSE, S.; CHOI, M.; JUNG, J. K.; LEE, H.; CHO, J. Antioxidant and Anti- inflammatory activities of N-((3, 4-dihydro-2H-benzo [h] chromene-2-yl) methyl)-4-methoxyaniline in LPS-induced BV2 Microglial Cells. **Biol. Pharm. Bull.** vol. 38, n. 12, p. 1831-1835, 2015.

MURAKAMI, Y.; HIRATA, A.; ITO, S.; SHOJI, M.; TANAKA, S.; YASUI, T.; MACHINO, M.; FUJISAWA, S. Re- evaluation of cyclooxygenase-2-inhibiting activity of vanillin and guaiacol in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. **Anticancer Res.** vol. 27, n. 2, p. 801-807, 2007.

NBALAGAN, V.; RAJU, K.; SHANMUGAM, M. Assessment of Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Vanillic Acid Treated 7, 12-Dimethylbenz [a] anthracene Induced Hamster Buccal Pouch Carcinogenesis. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.** vol. 11, n. 3, p. BF01- BF04, 2017.

NIZAMUTDINOVA, I. T.; DUSIO, G. F.; GASHEVA, O. Y.; SKOOG, H.; TOBIN, R.; PEDDABOINA, C.; MEININGER, C. J.; ZAWIEJA, D. C.; NEWELL-ROGERS, M. K.; GASHEV, A. Mast cells and histamine are triggering the NF- κ B- mediated reactions of adult and aged perilymphatic mesenteric tissues to acute inflammation. **Ageing (Albany NY).** vol. 8, n. 11, p. 3065-3090, 2016.

OLIVIERO, F.; SCANU, A.; ZAMUDIO-CUEVAS, Y.; PUNZI, L.; SPINELLA, P. Anti-inflammatory effects of polyphenols in arthritis. **J. Sci. Food Agric.** vol. 98, n. 5, p.1653-1659, 2018.

PABLA, N.; DONG, Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective

strategies. **Kidney Int.** vol. 73, n. 9, p. 994-1007, 2008.

PARK, S. H.; SIM, Y. B.; CHOI, S. M.; SEO, Y. J.; KWON, M. S.; LEE, J. K.; SUH, H. W. Antinociceptive haprofiles and mechanisms of orally administered vanillin in the mice. **Arc. Pharm. Res.** vol. 32, n. 11, p. 1643-1649, 2009.

PARK, S.; KIM, D. S.; KANG, S. *Gastrodia Elata* Blume water extracts improve insulin resistance by decreasing body fat in diet-induced obese rats: vanillin and 4-hydroxybenzaldehyde are the bioactive candidates. **Eur. J. Nutr.** vol. 50, n. 2, p. 107-118, 2011.

PISOSCHI A.M, POP A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry.** vol. 97, p. 55-74, 2015

POLESSO, F.; SARKER, M.; ANDERSON, A.; CAMERON, D. C.; MURRAY, S. E. Multiscale expression of NF- κ B inducing kinase in regulatory T cells impairs suppressive function and promotes instability and pro-inflammatory cytokine production. **Sci. Rep.** vol 7, n. 1, p. 14779, 2017.

PRINCE, P. S. M.; RAJAKUMAR, S.; DHANASEKAR, K. Protective effects of vanillic acid on electrocardiogram, lipid peroxidation, antioxidants, proinflammatory markers and histopathology in isoproterenol induced cardiotoxic rats. **European journal of pharmacology.** vol. 668, n. 1-2, p. 233-240, 2011.

SAAD, H.; KHARRAT, N.; DRISS, D.; GARGOURI, M.; MARRAKCHI, R.; JAMMOUSSI, K.; HAKIM, A. Effects of vanillin on potassium bromate-induced neurotoxicity in adult mice: impact on behavior, oxidative stress, inflammation and gene expression, fatty acid composition. **Arc. Phys. Biochem.** vol. 123, n. 3, p. 165-174, 2017.

SAAD, H.B.; DRISS, D.; AMARA, I.B.; BOUDAWARA, O.; BOUDAWARA, T.; CHAABOUNI, S.E.; ZEGHAL, K. M.; HAKIM, A. Altered hepatic mRNA expression

of immune-response-associated DNA damage in mice liver induced by potassium bromate: Protective role of vanillin. **Environ. Toxicol.** vol. 31, n. 2, p. 1796-1807.

SAINI, R.; DANGWALL, K.; SINGH, H.; GARG, V. Antioxidant and antiproliferative activities of phenolics isolated from fruits of Himalayan yellow raspberry (*Rubus ellipticus*). **J. Food Sci. Technol.** vol. 51, n. 11, p. 3369-3375, 2014.

SCHIEBER M, CHANDEL NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. **Curr Biol.** vol. 24, n. 10, p. R453-R462, 2014.

SIES H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biology.** vol. 4, p. 180– 183, 2015.

SIES H. Oxidative Stress: From Basic Research Clinical Application. **The American Journal of Medicine.** vol. 91, n. 3, p. S31-38, 1991.

SIES H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H, ed. **Oxidative stress.** London: **Academic Press**, vol. 501, p. 1-8, 1985.

SMALLWOOD MJ, NISSIM A, KNIGHT AR, WHITEMAN M, HAIGH R, WINYARD PG. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. **Free Radic Biol Med.** vol. 18, S0891-5849, 2018.

SRISOOK, E.; PALACHOT, M.; MANKHONG, S.; SRISOOK, K. Anti-inflammatory effect of *Etlingera pavieana* (Pierre ex Gagnep.) ROM Sm. rhizomal extract and its phenolic compounds in lipopolysaccharide- stimulated macrophages. **Pharmacogn. Mag.** vol. 13, n. 2, p. 230 – 235, 2017.

STRAND, LINDA P.; SCHELINE, RONALD R. The metabolism of vanillin and isovanillin in the rat. **Xenobiotica.** vol. 5, n. 1, p. 49-63, 1975.

TAI, A.; SAWANO, T.; YAZAMA, F.; ITO, H. Evaluation of the antioxidant activity of vanillin by using multiple antioxidant assays. **Biochim. Biophys. Acta.** vol.

1810, n. 2, 170-177, 2011 .

TANSEY, M. G.; GOLDBERG, M. S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. **Neurobiol. Dis.** vol. 37, n. 3, p. 510-518, 2010.

THOMAS, D.; GOVINDHAN, S.; BAIJU, E. C.; ARJUN, G.; KUNNUMAKKARA, A. B.; PADIKKALA, J. *Cyperus rotundus* L. prevents non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric mucosal damage by inhibiting oxidative stress. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* vol. 26, n. 5, p. 485-490, 2015.

THOMSON, A. B.; GUPTA, M.; FREEMAN, J. Use of tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. **World J. Gastroenterol.** vol. 18, n. 35, p. 4823-4854, 2012 .

TSAI, C. F.; HUANG, C. L.; LIN, Y. L.; LEE, Y. C.; YANG, Y. C.; HUANG, N. K. The neuroprotective effects of an extract of *Gastrodia Elata*. *J. Ethnopharmacol.* vol. 138, n. 1, p. 119-125, 2011.

VIRGILIO, A.; GRECO, A.; FABBRINI, G.; INGHILLERI, M.; RIZZO, M. I.; GALLO, A.; VINCENZI, M. Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation. **Autoimmun. Rev.** vol. 15, n. 10, p. 1005-1011, 2016.

WANG, J.; LIU, Y. T.; XIAO, L.; ZHU, J.; WANG, Q.; YAN, T. Anti-inflammatory effects of apigenin in lipopolysaccharide-induced inflammatory in acute lung injury by suppressing COX-2 and NF- κ B pathway. **Inflammation.** vol. 37, n. 6, p. 2085-2090, 2014.

WEINBERG, E.; SENA, A.L.; NAVDEEP S. Chandel Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. **Immunity.** vol. 42, n. 3, p. 406–417, 2015.

WEST AP, SHADEL GS, GHOSH S. Mitochondria in innate immune responses. **Nat Rev Immunol.** vol. 11, n. 6, p. 389, 2016.

WOJDASIEWICZ, P.; PONIATOWSKI, Ł. SZUKIEWICZ, D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. **Mediators Inflamm.** vol. 2014, p. 1-19, 2014.

WU, S. L.; CHEN, J. C.; LI, C. C.; SO, H. Y.; HO, T. Y.; SCHOOL, C. Y. Vanillin improves and prevents trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** vol. 330, n. 2, p. 370-376, 2009.

YAN, X.; LIU, D. F.; ZHANG, X. Y.; LIU, D.; XU, S. Y.; CHEN, G. X.; LIU, J. X. Vanillin protects dopaminergic neurons against inflammation-mediated cell death by inhibiting ERK1/2, p38 and the NF- κ B signaling pathway. **Int. J. Mol. Sci.** vol. 18, n. 2, p.389, 2017.

YANG, W.; TANG, H.; NI, J.; WU, Q.; HUA, D.; TAO, F.; XU, P. Characterization of two *Streptomyces* enzymes that convert ferulic acid to vanillin. **PloS One.** vol. 8, n. 6, e67339, 2013.

ZHAI, K. F.; DUAN, H.; LUO, L.; CAO, W. G.; HAN, F. K.; SHAN, L. L.; FANG, X. M. Protective effects of paeonol on inflammatory response in IL-1 β -induced human fibroblast-like Synoviocytes and rheumatoid arthritis progression via modulating NF- κ B pathway. **Inflammopharmacology.** vol. 25, n. 5, p. 523-532, 2017.

ZHAN, H. D.; ZHOU, H. Y.; SUI, Y. P.; DU, X. L.; WANG, W. H.; DAI, L.; JIANG, T. L. The rhizome of *Gastrodia elata* Blume—An ethnopharmacological review. **Journal of Ethnopharmacology.** vol. 189, p. 361-385, 2016.