



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



**JOICE NASCIMENTO BARBOZA**

**POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO E PERFIL  
ANTIOXIDANTE DO EUGENOL: UMA REVISÃO**

JOÃO PESSOA – PB

Outubro – 2018

**JOICE NASCIMENTO BARBOZA**

**POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO E PERFIL  
ANTIOXIDANTE DO EUGENOL: UMA REVISÃO**

**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.**

**Nome do Orientador: Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa**

**JOÃO PESSOA-PB**

**Outubro – 2018**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

B239p Barboza, Joice Nascimento.

Potencial anti-inflamatório e perfil antioxidante do eugenol: uma revisão / Joice Nascimento Barboza. - João Pessoa, 2018.

36 f. : il.

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

1. Plantas medicinais. 2. Óleos essenciais. 3. Estresse oxidativo. 4. Inflamação. I. de Sousa, Damião Pergentino de Sousa. II. Título.

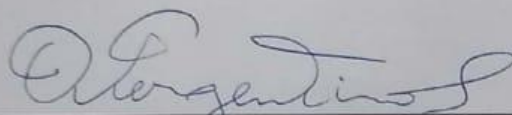
UFPB/BC

JOICE NASCIMENTO BARBOZA

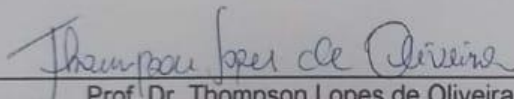
**POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO E PERFIL  
ANTIOXIDANTE DO EUGENOL: UMA REVISÃO**

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.

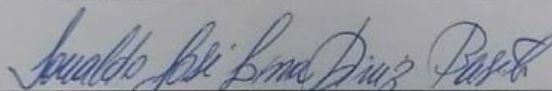
Aprovado em 26 de outubro de 2013.



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



Prof. Dr. Thompson Lopes de Oliveira  
Universidade Federal da Paraíba- UFPB



Prof. Dr. Ronaldo José Lima Diniz Basílio  
Universidade Federal da Paraíba- UFPB

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a Deus pelo dom da vida, a minha fé me sustentou nesses cinco anos de graduação, sem ela nada seria possível. Deus me deu forças para ser uma pessoa melhor e conseqüentemente poder ser uma profissional melhor.

Agradeço à minha família que sempre me apoiou em todos os meus sonhos, sempre estiveram ao meu lado, torcendo não somente pelo sucesso, mas também pela minha felicidade. Eles são responsáveis por todas as minhas conquistas e por tudo que sou. Agradeço em especial, aos meus pais Genilça e Barboza, aos meus irmãos Hionara e Eliezio, minhas tias Eliete e Elizete, meu tio Bonfim e minha avó Antonia e minha tia Marina.

Agradeço ao meu namorado Carlos, que esteve ao meu lado desde o início do curso, antes mesmo de namorarmos. Por meio dele conheci o amor de Deus e com a ajuda dele consegui a primeira iniciação científica. Carlos me apoiou em todos os momentos, bons e ruins, me deu colo e teve muita paciência comigo, principalmente na época de realização do TCC. Agradeço a Deus por tê-lo colocado na minha vida e ser a base do nosso relacionamento.

Sou grata ao meu orientador Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa, primeiramente por ter proporcionado a oportunidade de realizar iniciação científica no Laboratório de Química Farmacêutica. Durante os dois anos de orientação esteve sempre disponível e disposto a ensinar, orientar e incentivar na realização de todas as atividades, em especial do artigo que foi aceito em uma revista de nível A1.

Agradeço a todos do Laboratório de Química Farmacêutica: Rayanne, Marianna, Lázaro, Anna, Mayara, Ana Júlia, Alana, Susianne, Marina e Allana Bruna por toda contribuição, apoio e torcida. Em especial a Rayanne que me acompanhou e auxiliou durante toda realização do projeto de iniciação científica, além de me apoiar e sempre torcer pelo meu sucesso.

Agradeço a todos da turma de Farmácia 2018.2, em especial a Gabriel e Anderson, que foram grandes amigos e parceiros durante os cinco anos de curso, ajudando e torcendo em todas as conquistas.

Agradeço a todos os professores que participaram de toda construção pessoal, educacional e profissional.

Deus colocou diversas pessoas na minha vida ao logo dos anos as quais sou grata, como os amigos que conquistei na universidade, pessoas especiais que conheci no EJC, pessoas que moraram ou moram comigo (Maysa e Tamara), amigos que fiz na pesquisa (Francielly) e todos os amigos que fizeram parte da minha vida antes de entrar na universidade e contribuíram uma parcela para me tornar a pessoa que sou hoje.

Dessa forma, sou grata a todos que contribuíram de alguma forma direta ou indiretamente com a realização dessa conquista.

BARBOZA, J. N. Uma visão geral sobre o potencial anti-inflamatório e perfil antioxidante do eugenol. João Pessoa, 2018. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

## RESUMO

Os compostos bioativos encontrados em alimentos e plantas medicinais são moléculas atrativas para o desenvolvimento de novos fármacos com ação contra várias doenças, como as associadas a processos inflamatórios, comumente relacionados ao estresse oxidativo. Muitos destes compostos possuem efeito inibitório sobre o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, e podem contribuir de forma preventiva para melhorar a qualidade de vida através do uso de uma dieta rica nesses compostos. O eugenol é um composto natural que possui várias atividades farmacológicas, como anti-inflamatória, antitumoral, antibacteriana, anestésica, ação sobre o status redox e aplicações na indústria alimentícia e farmacêutica. Considerando a importância deste composto, a presente revisão teve como objetivo, discutir suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, demonstrando seus mecanismos de ação e potencial terapêutico para o tratamento de doenças inflamatórias. Dessa forma, realizou-se uma revisão de literatura, utilizando artigos científicos disponíveis no banco de dados PubMed, publicados no período de 2008 a 2018, acerca atividade anti-inflamatória e antioxidante do eugenol. Portanto, esta revisão demonstra que o eugenol exerce uma ação benéfica sobre o estresse oxidativo através da inibição de enzimas e processos oxidativos, o que está relacionado ao perfil anti-inflamatório deste composto.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais; óleos essenciais; estresse oxidativo; inflamação.

BARBOZA, J. N. An Overview on the Anti-inflammatory Potential and Antioxidant Profile of Eugenol. João Pessoa, 2018. Monograph (Term paper in Pharmacy) - Health Sciences Center, Federal University of Paraíba.

## **ABSTRACT**

The bioactive compounds found in foods and medicinal plants are attractive molecules for the development of new drugs with action against various diseases, such as those associated with inflammatory processes, commonly related to oxidative stress. Many of these compounds have an inhibitory effect on oxidative stress and inflammatory response, and can contribute in a preventive way to improve the quality of life through the use of a diet rich in these compounds. Eugenol is a natural compound that has several pharmacological activities, such as anti-inflammatory, antitumor, antibacterial, anesthetic, action on redox status and applications in the food and pharmaceutical industry. Considering the importance of this compound, the present review aimed to discuss its anti-inflammatory and antioxidant properties, demonstrating its mechanisms of action and therapeutic potential for the treatment of inflammatory diseases. Thus, a review of the literature, using scientific articles available in the PubMed database, published between 2008 and 2018, on the anti-inflammatory and antioxidant activity of eugenol was carried out. Therefore, this review demonstrates that eugenol exerts a beneficial action on oxidative stress through the inhibition of enzymes and oxidative processes, which is related to the anti-inflammatory profile of this compound.

**Keywords:** Medicinal plants; essential oils, oxidative stress, inflammation.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura química do eugenol.....	12
<b>Tabela 1</b> - Modulação da resposta inflamatória mediada pelo eugenol.....	20
<b>Figura 2</b> - O efeito do eugenol no controle da inflamação.....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS

AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
ALDH	Aldeído desidrogenase
AWR	Resistência das vias aéreas
CAT	Catalase
CK-MB	Creatina quinase-músculo/cérebro
COX-2	Ciclooxigenase -2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DMBA	7,12-dimetilbenz[a]antraceno
DXR	Doxorrubicina
fMLP	Formil-metionil-leucil-fenilalanina
GPx	Glutathiona peroxidase
GSH	Glutathiona reduzida
GST	Glutathiona-S-transferase
IL-1	Interleucina - 1
IL-4	Interleucina - 4
IL-5	Interleucina - 5
IL-6	Interleucina - 6
IL-8	Interleucina - 8
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
LPS	Lipopolissacarídeo
LTB <sub>4</sub>	Leucotrieno B <sub>4</sub>
MAPK	Caminhos da proteína quinase ativada por mitógeno
MDA	Malondialdeído
MPO	Mieloperoxidase
NF- $\kappa$ B	Fator nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
OVA	Ovalbumina
OVX	Ovariectomizado
PGE	Prostaglandinas
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandinas-2
PMN	Polimorfonucleares
RANKL	Receptor ativador do ligante NF- $\kappa$ B
SOD	Superóxido dismutase
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TNBC	Citotoxicidade contra células de câncer de mama
TPA	12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato
TRAP	Ensaio de fosfatase ácida

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	12
2.1. Propriedades farmacológicas do eugenol .....	12
2.2. Processo inflamatório .....	12
2.3. Relação entre a atividade antioxidante e anti-inflamatória.....	13
3. OBJETIVOS.....	15
3.1. Objetivos gerais .....	15
3.2. Objetivos específicos .....	15
4. METODOLOGIA .....	16
4.1. Realização do estudo .....	16
4.2. Critérios de amostragem utilizados .....	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	17
5.1. Ação antioxidante de Eugenol .....	17
5.2. O eugenol reduz a resposta inflamatória e melhora a função órgão específico.....	18
5.3. Eugenol inibe a liberação de mediadores inflamatórios de macrófagos 23	
5.4. Efeito anti-inflamatório do eugenol modula a remodelação óssea.....	23
5.5. O efeito antitumoral do eugenol parece ser mediado, em parte, por sua atividade anti-inflamatória .....	24
5.6. Formulação farmacêutica à base de eugenol e seus efeitos anti-inflamatórios. ....	26
5.7. Toxicidade do eugenol.....	26
6. CONCLUSÕES.....	27
7. REFERÊNCIAS .....	28

## 1. INTRODUÇÃO

O eugenol (4-alil-2-metoxifenol) é um composto fenólico da classe dos fenilpropanóides e o principal componente do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M. Perry). Consiste em 45-90% do seu óleo essencial (ZHANG et al., 2013). É utilizado na indústria alimentar como conservante, principalmente devido à sua propriedade antioxidante (ZHANG et al., 2009), e como agente aromatizante para alimentos e cosméticos (CHATTERJEE et al., 2015). No entanto, pode ser encontrado também em soja (*Glycine max* (L.) Merr.), feijão (LEE et al., 2000), café (CHARALAMBOUS et al., 1981), canela (*Cinnamomum verum* J. Presl), manjericão (*Ocimum basilicum* L.) (MAROTTI et al., 2005), “canelinha” (*Croton zehntneri* Pax et Hoffm) (WU et al., 1994), banana (BEZERRA et al., 2017; JÓRDAN et al., 2001), louro (*Laurus nobilis* L.) e outros alimentos (DIÓGENES, 1999).

A inflamação é uma resposta protetora complexa do organismo contra agentes nocivos, como microorganismos ou células danificadas (FERREROMILIANI et al., 2007; SÁ et al., 2013), cujo objetivo é remover os estímulos nocivos do corpo e promover a cura. No entanto, essa resposta precisa ser controlada e perdurar por um curto período; caso contrário, pode acarretar no surgimento de distúrbios patológicos relacionados ao sistema imunológico (SÁ et al., 2008).

As plantas medicinais têm sido importantes fontes de constituintes com atividades farmacológicas. Destacando-se os fenilpropanóides que são considerados um grupo de produtos do metabolismo, encontrados em uma variedade de plantas geralmente na forma oxidada, apresentando uma hidroxila no anel aromático (RAJPUT et al., 2018). Estudos recentes demonstraram que os fenilpropanóides, como o eugenol têm uma variedade de atividades farmacológicas, incluindo ação anti-inflamatória (DE SOUSA, 2012; DE SOUSA, 2014).

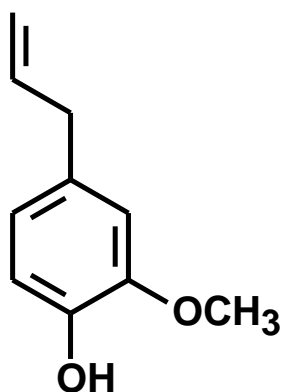
Considerando a importância do eugenol como molécula bioativa e sua presença em diversos alimentos e plantas medicinais, esta revisão discute seu papel na resposta inflamatória em modelos experimentais, incluindo animais e testes de cultura celular, demonstrando seu perfil antioxidante e potencial aplicação terapêutica contra doenças inflamatórias.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Propriedades farmacológicas do eugenol

O eugenol está associado a diversas propriedades farmacológicas como: anti-inflamatória (KIM et al., 2003), antitumoral (DERVIS et al., 2017), antibacteriana (HAMED et al., 2011), antifúngica (DARVISHI et al., 2013; DAI et al., 2013), antipirética (TAHER et al., 2015), anestésica (TSUCHIYA et al., 2017) e atividades analgésicas (BALDISSEROTTO et al., 2017).

Entre as plantas que contêm eugenol, soja, cravo, feijão e a canela também apresentam atividade antioxidante, possivelmente realizada por este composto e outros constituintes (SEDIGHI et al., 2018; LEE et al., 2005; DAWIDOWICZ et al., 2014; KIM et al., 2018). Além disso, o cravo-da-índia é conhecido pela sua atividade anti-inflamatória (HAN et al., 2017), que pode estar relacionada à ação anti-inflamatória do eugenol (Figura 1).



**Figura 1:** Estrutura química do eugenol

Fonte: Próprio autor

### 2.2. Processo inflamatório

O termo “inflamação” surgiu da palavra em latim *inflammare* que significa “para incendiar” e corresponde a uma resposta complexa do organismo contra agentes promotores, como microrganismos ou células danificadas (FERRERO-MILIANI et al., 2007; SÁ et al., 2013). Classicamente, a inflamação pode ser classificada em aguda e crônica.

A inflamação aguda é uma resposta inicial, caracterizada por ativação celular residente, com liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias,

culminando no recrutamento de polimorfonucleares, principalmente neutrófilos, do sistema imune inato ao local da lesão. Esse complexo de resposta atua promovendo sinais cardinais de inflamação, como dor, edema e calor (STONE, 2017). Por outro lado, a inflamação crônica é uma resposta prolongada caracterizada por uma mudança gradual no tipo de células encontradas no local da inflamação, que ao longo do tempo causam danos permanentes e cicatrização do tecido. Em ambos os tipos de inflamação ocorrem aumento do fluxo sanguíneo local, vasodilatação, extravasamento de fluidos e liberação de mediadores pró-inflamatórios (SÁ et al., 2013; NIZAMUTDINOVA et al., 2016).

A via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) é uma parte fundamental da resposta imune. É essencial para processos inflamatórios devido a sua importância na transcrição de citocinas, como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6) e óxido nítrico (NO). Assim como o eugenol, substâncias que inibem essa via são de interesse para a indústria farmacêutica (WANG et al., 2014; POLESSO et al., 2017; ISLAM et al., 2018). Em geral, pacientes com desordens inflamatórias usam clinicamente glicocorticoides ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), no entanto, estes fármacos estão associados a efeitos secundários críticos (isto é, úlceras gastrointestinais e hemorragias) e eficácia terapêutica limitada, o que leva frequentemente os doentes a abandonarem o tratamento (BERMAS, 2014). Nesse contexto, a indústria farmacêutica tem direcionado esforços na tentativa de encontrar novas moléculas bioativas.

### **2.3. Relação entre a atividade antioxidante e anti-inflamatória**

O estresse oxidativo é uma condição que reflete em desequilíbrio entre a defesa biológica e o sistema agressivo, mediado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), O<sup>2-</sup> (radical superóxido), ·OH (radical hidroxila) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrogênio), nos quais há a incapacidade dos mecanismos antioxidantes de neutralizá-los (PATLEVIČ et al., 2016). Este processo resulta em efeitos tóxicos e alterações do estado redox normal, associados a danos celulares e peroxidação lipídica (AYALA et al., 2014).

Estudos demonstraram que a inflamação e o estresse oxidativo estão

interligados a fenômenos envolvidos em condições patológicas como cardiovascular (GARCÍA et al., 2017), renal (BISWAS; LOPES DE FARIA, 2010), doença hepática (AMBADE; MANDREKAR, 2012) e câncer (REUTER et al., 2010). Dessa forma, durante eventos inflamatórios ocorre produção exacerbada de EROs no tecido inflamatório lesado, que pode estimular e ter um papel crítico na via de sinalização para a produção de mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, resultando na migração celular inflamatória (HUSSAIN et al., 2016).

Assim, compostos capazes de modular o estresse oxidativo podem contribuir para reduzir mediadores críticos em eventos inflamatórios, atuando como agentes anti-inflamatórios. Dessa forma, vários grupos de pesquisa demonstraram que o eugenol tem propriedades anti-inflamatórias e capacidade antioxidante e, portanto, mais eficácia na redução da inflamação.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivos gerais**

Realizar um levantamento bibliográfico sobre a atividade anti-inflamatória e antioxidante do eugenol.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- ✓ Discutir o papel do eugenol na resposta inflamatória em modelos experimentais, incluindo animais e testes de cultura celular.
- ✓ Demonstrar seu perfil antioxidante e potencial aplicação terapêutica contra doenças inflamatórias.
- ✓ Relacionar os possíveis mecanismos de ação desse composto na resposta inflamatória com sua ação antioxidante.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Realização do estudo**

O presente estudo foi realizado com base em uma revisão bibliográfica, utilizando artigos científicos, acerca da atividade anti-inflamatória e antioxidante do eugenol, por meio do banco de dados de literatura científica PubMed, no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2018.

### **4.2. Critérios de amostragem utilizados**

Critérios de inclusão: estudos encontrados no banco de dados de literatura científica PubMed, publicados no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2018, utilizando as palavras-chave: eugenol, asma, efeito antiasmático, alergia, efeito antialérgico, inflamação, anti-inflamatório, resposta imune, linfócitos, citocinas, imunoglobulinas, imunorreguladoras e antioxidantes.

Critérios de exclusão: artigos publicados fora do período de janeiro de 2008 a janeiro de 2018 e artigos encontrados em outra língua que não a inglesa.

A tabela 1 mostra os estudos relatados para esta revisão e resume os resultados obtidos, indicando a dose/concentração de eugenol administrada, modelo experimental, parâmetros avaliados e efeito biológico.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Ação antioxidante de Eugenol

O efeito de eliminação de radicais livres do 2,2- Difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) deve-se à capacidade de certas substâncias de doar hidrogênio, especialmente aquelas com um grupo fenólico em sua estrutura. Dessa forma, dá-se a capacidade do eugenol de sequestrar radicais livres no ensaio do DPPH ( $IC_{50} = 11,7 \mu\text{g/mL}$ ), bem como inibir espécies reativas de oxigênio (ERO) ( $IC_{50} = 1,6 \mu\text{g/mL}$ ),  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $IC_{50} = 22,6 \mu\text{g/mL}$  e  $27,1 \mu\text{g/mL}$ ) e NO ( $IC_{50} < 50,0 \mu\text{g/mL}$ ) (PEREZ-ROSES et al., 2016). Esses dados corroboram outros estudos em que o eugenol demonstrou atividade sequestradora do DPPH com  $EC_{50}$  de  $22,6 \mu\text{g/mL}$  (ZHANG et al., 2017). Em outro estudo, foi capaz de eliminar cerca de 81% dos radicais DPPH e reduzir a potência dos radicais quando a concentração diminuiu de  $1,0 \mu\text{M/mL}$  para  $0,1 \mu\text{M/mL}$  (SHARMA et al., 2016). Dados semelhantes foram descritos no estudo de Kim e colaboradores, o qual o eugenol foi capaz de eliminar os radicais livres do ABTS (76,9% na dose de  $20 \mu\text{g/mL}$ ) e DPPH (90,8% na dose de  $20 \mu\text{g/mL}$ ) em (ácido L-ascórbico) em 76,9% e 89,9%, respectivamente (KIM et al., 2018).

Em um estudo comparativo da atividade antioxidante do cravo e do eugenol, ambos mostraram atividades semelhantes, com valores dos radicais sequestrantes DPPH e ABTS, respectivamente  $IC_{50} = 0,3257$  e  $0,1595 \text{ mg/mL}$  para o cravo, e de  $IC_{50} = 0,1967$  e  $0,1492 \text{ mg/mL}$  para eugenol. Portanto, as propriedades antioxidantes desse óleo essencial estão relacionadas à ação antioxidante de seu constituinte químico, o eugenol (DAWIDOWICZ et al., 2014). O perfil bioquímico deste composto foi confirmado em um estudo no qual a atividade antioxidante do eugenol foi associada à atividade anti-inflamatória.

Nesta abordagem, Yogalakshmi e colaboradores mostraram que o pré-tratamento com eugenol ( $10,7 \text{ mg/kg.bw/dia}$ ) em ratos por 15 dias resultou em uma diminuição nos índices de peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e marcadores inflamatórios (redução na expressão de COX-2, TNF $\alpha$  e IL-6) e melhorando o estado antioxidante através da manutenção de antioxidantes como glutathiona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona-S-transferase (GST) (YOGALAKSHMI et al., 2010). Confirmando esses

achados, um estudo de Kaur et al. mostrou que o pré-tratamento com eugenol em camundongos albinos suíços inibiu a expressão de marcadores inflamatórios como iNOS e COX-2 e as citocinas IL-6, TNF- $\alpha$  e PGE2, além de prevenir a depleção de enzimas antioxidantes e redução da peroxidação lipídica (LPO), atuando como agentes anti-inflamatórios e antioxidantes (KAUR et al., 2010). De fato, o pré-tratamento com eugenol, além de reduzir a inflamação causada pela exposição pulmonar ao LPS, também foi capaz de melhorar significativamente os níveis de SOD1, CAT, Gpx1 e GST. Assim, o eugenol pode ser usado como um agente anti-inflamatório, bem como proteger os danos causados pelo estresse oxidativo (HUANG et al., 2015).

## **5.2. O eugenol reduz a resposta inflamatória e melhora a função órgão específico**

O efeito anti-inflamatório do eugenol foi investigado por meio da migração de leucócitos usando diferentes estímulos, tais como N-formilmetionil-leucil-fenilalanina (fMLP), leucotrieno B4 (LTB4) e carragenina. O recrutamento de polimorfonucleares (PMN) para o local da inflamação ocorre dependente de uma resposta complexa envolvendo as interações entre os leucócitos do endotélio e o subsequente extravasamento para o local inflamado (VON ANDRIAN et al., 1991). Nesse contexto, Estevão-Silva e colaboradores (2014) demonstraram que o eugenol diminuiu significativamente a migração de leucócitos *in vitro* e *in vivo* em resposta a fatores quimiotáticos, pela modulação da laminação e aderência ao tecido perivascular. Dessa forma, os autores mostraram que o eugenol não induziu mudanças na viabilidade celular, o que sugere ausência de efeito tóxico (ESTEVÃO-SILVA et al., 2014).

Além disso, Pan e Dong (2015), utilizando um modelo experimental de asma alérgica induzida por ovalbumina (OVA), demonstraram que a administração de eugenol inibiu a eosinofilia induzida por OVA no tecido pulmonar, preveniu o aumento dos níveis de IL-4 e IL-5 e reduziu as vias de sinalização do NF- $\kappa$ B. Segundo os autores, a redução da resposta inflamatória teve um papel no efeito antiasmático do eugenol, resultando na diminuição da resistência das vias aéreas (AWR) (PAN et al., 2015). Esses dados sugerem que o eugenol pode ser um agente terapêutico e estratégico em pacientes com asma.

O eugenol também tem atividade anti-inflamatória na lesão pulmonar aguda induzida por lipopolissacarídeos (LPS). O pré-tratamento com eugenol inibiu a resposta inflamatória e o recrutamento de leucócitos no tecido pulmonar, por regulação negativa da expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF $\alpha$ ) e sinalização de NF- $\kappa$ B. Além do mais, o eugenol também foi capaz de aumentar a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutathiona peroxidase (GPx) e a glutathiona-S-transferase (GST), importantes enzimas antioxidantes (HUANG et al., 2015). Da mesma forma, Magalhães e colaboradores (2010), utilizando um modelo animal de lesão pulmonar induzida por LPS de 6 horas, demonstraram que o eugenol reduziu significativamente a infiltração de neutrófilos, o TNF- $\alpha$  e a via de sinalização mediada por NF- $\kappa$ B, diminuindo a inflamação pulmonar, resultando em estrutura e função pulmonar melhoradas, que sugerem um importante fármaco para o tratamento de doenças pulmonares inflamatórias (MAGALHÃES et al., 2010).

Além disso, o eugenol reduz a resposta inflamatória no dano pulmonar por modelo animal causada por partículas de escape diesel. A administração de eugenol reduziu a inflamação inibindo a infiltração de PMN e a apoptose através da clivagem da caspase-3, mas possuiu efeitos limitados contra o estresse oxidativo. Isso resultou em melhora no colapso do espaço aéreo e na mecânica pulmonar, avaliada por pneumotaxografia e alterada por partículas de diesel (ZIN et al., 2012). Esses dados demonstraram o potencial do eugenol como agente para o tratamento dos efeitos danosos da exposição ao poluente atmosférico, por mecanismos mediados, ao menos em parte, por seus efeitos anti-inflamatórios.

Motteleb e colaboradores (2014) realizaram um estudo utilizando eugenol para avaliar sua eficácia na prevenção de danos hepáticos em um modelo de isquemia e reperfusão (I/R). Neste trabalho, o mesmo aboliu a inflamação, reduziu a atividade da mieloperoxidase (MPO), os níveis de TNF- $\alpha$  e a expressão de NF- $\kappa$ B e alterou o marcador oxidativo. Também reduziu o malondialdeído (MDA) e aumentou os níveis de GSH. Este efeito potente do eugenol resultou na melhora dos danos estruturais e funcionais hepáticos (MOTTELEB et al., 2014). Assim, foi capaz de diminuir o dano hepático pela redução dos mediadores inflamatórios e modulação do estado redox, sugerindo uma possível aplicação contra lesão hepática de I/R.

Tabela 1. Modulação da resposta inflamatória mediada pelo eugenol.

Modelo experimental	Linhas de animais e/ou células	Dose ou concentração do Eugenol	Parâmetros inflamatórios avaliados	Efeito biológico	Referências
Deformidades ósseas alveolares em modelo de roedores ovariectomizados (OVX).	Ratos Wistar	2,5 or 5 mg/kg	Histopatologia e mediadores inflamatórios (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ )	Redução dos níveis de infiltrado de células inflamatórias, IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$	(ABUHASHIS H et al., 2018)
Toxicidade mediada pela cisplatina	Células MDA-MB-231, MDA-MB-468 e BT-20	0,25, 0,50, 0,75, 1,0 ou 1,5 $\mu$ M	Expressão gênica (NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ )	Expressão reduzida de NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ .	(ISLAM et al., 2018)
Inflamação induzida por LPS	Fibroblastos da polpa dental humana	13 $\mu$ M	Expressão de genes (NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ )	Inibição da expressão do TNF- $\alpha$ e da via de sinalização do NF- $\kappa$ B, mas não dos níveis de IL-1 $\beta$	(MARTÍNEZ-HERRERA et al., 2016)
Infarto do miocárdio induzido por isoproterenol	Ratos Wistar	100 mg/kg	Infiltração inflamatória de células, estresse oxidativo e biomarcador protéico ( $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, $\beta$ 1, $\beta$ 2 e $\gamma$ globulina)	Redução de infiltrado de células inflamatórias e proteínas mediadoras, aumento de SOD, GPx e GSH, com redução de TBARS	(MNAFGUI et al., 2016)
Edema da pata induzido por carragenina	Ratos	1, 2 ou 4%	Edema de pata	Inibiu a inflamação, reduzindo o edema	(ESMAELI et al., 2016)
Sinalização inflamatória induzida por LPS	Macrófago RAW 264.7	1, 10, 50 ou 100 $\mu$ M	Marcadores inflamatórios (NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e NF- $\kappa$ B), enzimas reguladoras (iNOS) e transdução de sinal (Akt, ERK1 / 2, JNK e p38 MAPK)	Redução da expressão de NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B e iNOS. O eugenol também diminuiu as vias de sinalização ERK1/2 e p38 MAPK	(YEH et al., 2016)

Modelo de Asma Alérgica	Camudongos BALB	10 ou 20 mg/kg	Níveis de citocinas (IL-4, IL-5), avaliação histológica e vias de sinalização VDUP1 / NF-κB	Eosinofilia induzida por OVA inibida, níveis recuperados de IL-4 e IL-5, inibiu os níveis de proteína P-IκBα, NF-κBP65 e p-NF-κBP65 e aumentou os níveis de proteína VDUP1 e IκBα.ou NF-κB	(PAN; DONG, 2015)
Reação inflamatória induzida por LPS na lesão pulmonar aguda	Camudongos BALB	5 ou 10 mg/kg	Atividades de enzimas antioxidantes (CAT, SOD, GPx e GST) e marcadores inflamatórios (MPO, IL-6 e TNF-α) e recrutamento de células inflamatórias	Reduziu a expressão de IL-6 e TNF-α, suprimiu a sinalização de NF-κB, diminuiu o recrutamento de leucócitos e aumentou os níveis das proteínas (SOD, CAT, GPx e GST)	(HUANG et al., 2015)
Osteíte alveolar pós-operatória em pacientes com terceiros molares extraídos	Humano	Gel de clorexidina a 0,2%, pasta à base de eugenol	Dor pós-operatória, inflamação, infecção e cicatrização de feridas	Reduziu a incidência de osteíte alveolar, dor, inflamação, infecção e melhor cicatrização de feridas, em comparação com o grupo controle	(JESUDASAN et al., 2015)
Migração de leucócitos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> induzida por fMLP, LTB4 e carragenina	Camudongos BALB	0,5, 1, 3, 9 ou 27 µg/mL 62,5, 125 ou 250 mg/kg	Migração de leucócitos	Diminuição do número de leucócitos que rolaram, aderiram e migraram para o tecido perivascular	(ESTEVÃO-SILVA et al., 2014)
Lesão de isquemia/reperfusão (I/R)	Ratos Wistar	10 ou 100 mg/kg	Marcadores inflamatórios (MPO, TNF-α, NF-κB p65) e estresse oxidativo (GSH e MDA)	MPO reduzida, TNF-α, NF-κB e MDA. O eugenol também aumentou os níveis de GSH.	(MOTTELEB et al., 2014)

Macrófagos peritoneais ativados por LPS	Camundongos BALB	0,31, 0,62, 1,24 ou 2,48 $\mu\text{g/mL}$	Expressão de COX-2, NF- $\kappa\text{B}$ e TNF- $\alpha$ em macrófagos em repouso	Expressão de COX-2, NF- $\kappa\text{B}$ e TNF- $\alpha$ em macrófagos em repouso promovendo a hipoeexpressão de TNF- $\alpha$ , mas não de COX-2 ou NF- $\kappa\text{B}$	(PORTO et al., 2014)
Formação de osteoclastos induzida por RANKL	Macrófagos murinos RAW264.7	50, 100 ou 200 $\mu\text{M}$	Degradação de I $\kappa\text{B}\alpha$ e NF- $\kappa\text{B}$ , ativação de MAPK	Atenuou a degradação do I $\kappa\text{B}\alpha$ , ativação das vias NF- $\kappa\text{B}$ e MAPK	(CHARALAMBOU, 2012)
Danos pulmonares induzidos por partículas de escape de diesel	Camundongos BALB	164 mg/kg	Quantidade de polimorfos (PMN) e células mononucleares, apoptose e estresse oxidativo	Evitou a infiltração de PMN, reduziu a apoptose através da clivagem de caspase-3, mas efeitos limitados sobre o estresse oxidativo	(ZIN et al., 2011)
Capacidade de interferir no crescimento celular	Células HeLa	300 $\mu\text{M}$	Expressão de genes (COX-2 e IL-1 $\beta$ )	Reduziu a expressão de COX-2 e IL-1 $\beta$	(HUSSAIN et al., 2011)
Lesão pulmonar induzida por LPS	Camundongos BALB	160 mg/kg corpo	Células inflamatórias, níveis de TNF- $\alpha$ e NF- $\kappa\text{B}$	Redução do recrutamento de neutrófilos, macrófagos, TNF- $\alpha$ e NF- $\kappa\text{B}$	(MAGALHÃES et al., 2010)
Carcinogênese Química Cutânea	Camundongos suíços	15% (v/v)	Marcadores inflamatórios (IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE2, COX-2, iNOS) e estresse oxidativo (MDA, GSH, GPx, GR, CAT e GST)	Reduziu os níveis de IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE2, COX, iNOS. O eugenol também diminuiu os níveis de MDA e aumentou o conteúdo e atividades de GSH, GR, CAT, GPx e GST	(KAUR et al., 2010)

O eugenol também foi avaliado como agente preventivo contra a remodelação cardíaca após infarto do miocárdio. Esta patologia foi induzida utilizando isoproterenol, o qual eugenol reduziu as proteínas do mediador inflamatório, e a peroxidação lipídica, bem como marcadores aumentados de enzimas antioxidantes (i.e. SOD, GPx e GSH). Neste estudo, o eugenol reduziu os biomarcadores de lesão cardíaca, como troponina-T, creatina quinase-músculo/cerebrais (CK-MB) e LDH, resultando em melhora dos parâmetros eletrocardiográficos e hemodinâmicos, demonstrando grande potencial antitrombótico, anti-inflamatório e atividades anti-isquêmicas (MNAFGUI et al., 2016).

### **5.3. Eugenol inibe a liberação de mediadores inflamatórios de macrófagos**

Macrófago é uma célula do sistema imunológico que contribui para a produção de mediadores, que são importantes para eventos celulares e vasculares durante a instalação e a progressão do processo inflamatório (Duque et al., 2014). Assim, estudos demonstraram que o eugenol pode modular as funções relacionadas ao macrófago e regular negativamente a inflamação.

Yeh e colaboradores (2011) demonstraram que o eugenol inibe a expressão indutível do óxido nítrico sintase (iNOS) dos macrófagos em resposta ao LPS, culminando na redução dos níveis de NO. Além disso, o eugenol também reduziu o TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , bem como as vias de sinalização NF-kB, ERK1/2 e p38 MAPK (YEH et al., 2011). Em outro estudo, Porto e colaboradores (2012) também relataram que o eugenol promove a regulação negativa do TNF- $\alpha$  em macrófagos ativados por LPS, associado à atividade antígeno-tóxica quando dano ao DNA foi induzido por doxorubicina (DXR) (PORTO et al., 2014). Portanto, esses dados sugerem que os mecanismos moleculares para os efeitos anti-inflamatórios do eugenol são mediados pelos macrófagos.

### **5.4. Efeito anti-inflamatório do eugenol modula a remodelação óssea**

Diversos grupos de pesquisa descreveram o efeito do eugenol como agente anti-inflamatório e como modulador de função na remodelação óssea. Deepak e colaboradores (2015), utilizando cultura celular pré-exposta ao RANKL

(um ativador do receptor do ligante NF- $\kappa$ B), demonstraram que o eugenol preveniu a diferenciação dos osteoclastos de maneira dose-dependente. Entre os mecanismos moleculares envolvidos, os autores enfatizaram a regulação negativa das vias de sinalização de NF- $\kappa$ B e MAPKs, que sugerem seu uso em distúrbios de remodelação óssea, como a osteoporose (DEEPAK et al., 2015). Um estudo recente demonstrou que a administração de eugenol por doze semanas atenuou a perda e remodelação óssea alveolar associada à insuficiência de estrogênio, utilizando um modelo de rato ovariectomizado (OVX), similarmente ao que ocorre após a menopausa em humanos. Os autores sugeriram que o efeito anti-inflamatório do eugenol teve importância primária, uma vez que foi acompanhado pela redução dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , resultando na redução da célula inflamatória (ABUOHASHISH et al., 2018).

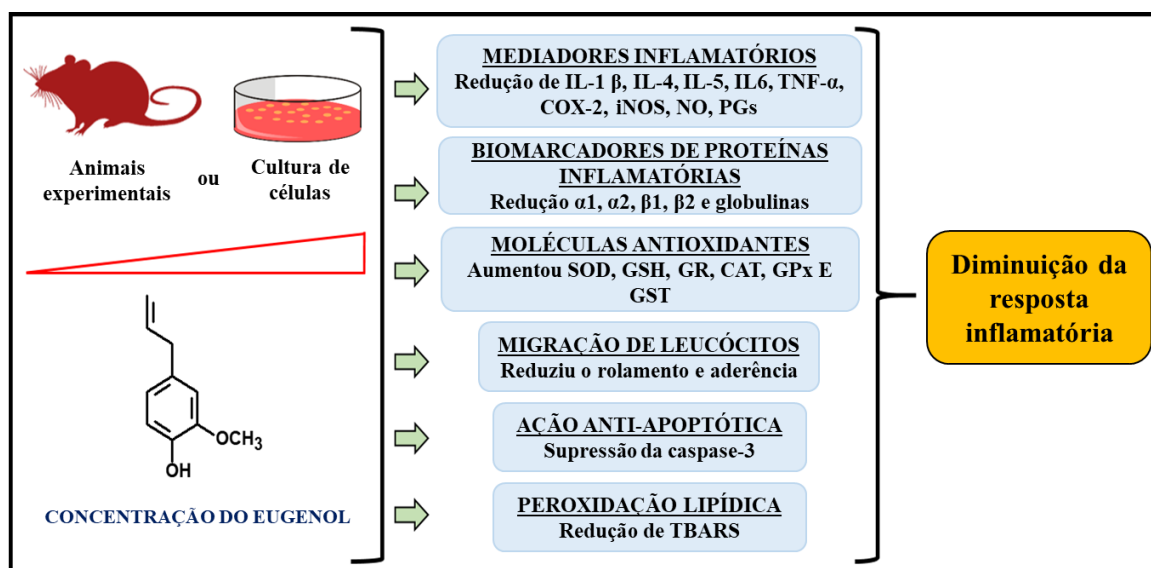
Além disso, os efeitos do eugenol contra a resposta inflamatória também foram investigados em fibroblastos de polpa dentária de terceiros molares extraídos. Durante as extrações permanentes dos dentes, surgem complicações pós-operatórias, como a osteíte alveolar, uma condição inflamatória em que a cicatrização demorada e a dor persistente (FAIZEL et al., 2014). Nesse contexto, Martinez-Herrera e colegas (2016) relataram que o eugenol inibiu a expressão do TNF- $\alpha$  e a via de sinalização do NF- $\kappa$ B, mas não a IL-1 $\beta$ , quando os fibroblastos foram expostos ao LPS, confirmando sua propriedade anti-inflamatória nos distúrbios ósseos. Curiosamente, o eugenol também induziu expressão gênica inflamatória leve na ausência de fibroblastos de inflamação prévia (MARTÍNEZ-HERRERA et al., 2016).

#### **5.5. O efeito antitumoral do eugenol parece ser mediado, em parte, por sua atividade anti-inflamatória**

Kaur e colaboradores (2010) demonstraram que o eugenol impede a carcinogênese em pele promovida pelo dimetilbenz[a]antraceno (DMBA) e 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA). Segundo os autores, o mecanismo molecular do eugenol está relacionado às suas propriedades anti-inflamatórias, uma vez que os níveis reduzidos de citocinas pró-inflamatórias (ie IL-6, TNF- $\alpha$ ) e marcadores de enzimas inflamatórias (COX e iNOS), associados à modulação do status redox (Figura 2) com redução do MDA e aumento de enzimas antioxidantes (KAUR et al.,

2010). Dessa forma, esses dados sugerem fortemente o potencial quimioterápico do eugenol contra a carcinogênese.

De acordo com esses dados, estudos avaliaram a eficácia do eugenol sozinho ou combinado com outros agentes. Usando células HeLa, uma linha de câncer do colo do útero humano, Hussain e colegas (2011) demonstraram que o eugenol sozinho promoveu inibição do crescimento celular e aumentou a eficácia terapêutica quando realizada a combinação com gemcitabina (uma droga padrão). No uso clínico, diminuiu os efeitos colaterais promovidos pela administração de gemcitabina. Estes efeitos benéficos parecem ser mediados pelos seus efeitos anti-apoptóticos e anti-inflamatórios, uma vez que foram associados ao aumento da atividade da caspase-3 e redução da expressão de COX-2 e IL-1 $\beta$ , respectivamente (HUSSAIN et al., 2011). Além disso, um estudo recente relatou que o eugenol promove citotoxicidade contra células de câncer de mama (TNBC) e modelo animal e efeitos quimioterápicos sinérgicos com a cisplatina. Um ponto-chave nesse efeito foi a inibição da via de sinalização do NF- $\kappa$ B, resultado da inibição da fosforilação das subunidades p50 e p65 e sua consequente migração para o núcleo celular, reduzindo os níveis de IL-6 e IL-8 (ISLAM et al., 2018).



**Figura 2.** O efeito do eugenol no controle da inflamação.

Fonte: Próprio autor

### **5.6. Formulação farmacêutica à base de eugenol e seus efeitos anti-inflamatórios.**

O eugenol também tem sido testado em formulações farmacêuticas na modulação da inflamação. Experimentalmente, Esmaeili e colegas (2016), utilizando um modelo animal de edema induzido por carragenina, relataram que uma nanoemulsão contendo 1%, 2% e 4% de eugenol reduziu a formação de edema e aumentou a eficácia quando combinado com piroxicam, revelando um efeito anti-inflamatório sinérgico (ESMAEILI et al., 2016).

Adicionalmente, um estudo odontológico clínico envolvendo 270 pacientes, onde realizou-se a extração de terceiros molares demonstrou que o gel de clorexidina 0,2%, pasta de eugenol, reduziu a osteíte alveolar no pós-operatório, dor e tempo de cicatrização, comparado ao grupo controle, mas com melhores resultados quando aplicado em duas intervenções (JESUDASAN et al., 2015).

### **5.7. Toxicidade do eugenol**

Eugenol é conhecido por seu potencial antioxidante, anti-inflamatório, antimicrobiano e antitumoral. No entanto, pode haver toxicidade, dependendo do tipo de estrutura histológica exposta a este composto e da concentração utilizada (SHIH et al., 2014). Sendo assim, a toxicidade deste foi observada em fibroblastos de polpa dental de dentes decíduos, com danos no DNA em concentrações variando de 0,06 a 5,1  $\mu\text{M}$ , o que não foi observado em concentrações mais altas de 320 a 818  $\mu\text{M}$  (ESCOBAR-GARCÍA et al., 2016). O mesmo também foi capaz de induzir genotoxicidade acarretando em danos no DNA de macrófagos peritoneais de camundongos em todas as concentrações testadas (0,62, 1,24 e 2,48 mg/mL).

No entanto, foi demonstrado potencial antigenotóxico, dependendo do protocolo de tratamento, que pode estar interligado com o seu efeito no metabolismo do fármaco (PORTO et al., 2014). Portanto, o eugenol pode modular processos inflamatórios e oxidantes. Entretanto, seu uso deve ser feito de acordo com a segurança terapêutica evidenciada na toxicidade.

## 6. CONCLUSÕES

Esta revisão demonstra que o eugenol exerce uma ação benéfica sobre o estresse oxidativo através da inibição de enzimas e processos oxidativos, o que está relacionado ao perfil anti-inflamatório deste composto. O conjunto de estudos farmacológicos relatados evidencia o potencial clínico do eugenol no tratamento de doenças associadas ao estresse oxidativo e à resposta inflamatória. Considerando a presença deste em alimentos e plantas medicinais, o uso desses vegetais pode resultar em benefícios à saúde e, conseqüentemente, melhora na qualidade de vida. No entanto, investigações avançadas são necessárias para entender seu metabolismo no corpo e a contribuição de metabólitos na ação antioxidante e possíveis interações em receptores relacionados à inflamação.

## 7. REFERÊNCIAS

ABD EL MOTTELEB, D. M.; SELIM, S. A. & MOHAMED, A. M. Differential effects of eugenol against hepatic inflammation and overall damage induced by ischemia/re-perfusion injury. **Journal of immunotoxicology**, v. 11, n. 3, p. 238-245, 2014.

ABUOHASHISH, H. M.; KHAIRY, D. A.; ABDELSALAM, M. M.; ALSAYYAH, A.; AHMED, M. M. & AL-REJAIE, S. S. In-vivo assessment of the osteo-protective effects of eugenol in alveolar bone tissues. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 97, p. 1303-1310, 2018.

AMBADE, A.; MANDREKAR, P. Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease. **International Journal of Hepatology**, v. 2012, n. 9, 2012.

AYALA, A.; MUÑOZ, M.F.; ARGÜELLES, S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, p. 31, 2014.

BALDISSEROTTO, B., PARODI, T. V., & STEVENS, E. D. Lack of postexposure analgesic efficacy of low concentrations of eugenol in zebrafish. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, 2017.

BERMAS B. L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. **Current opinion in rheumatology**, v. 26, n. 3, p. 334-340, 2014.

BEZERRA, D.P.; MILITÃO, G.C.G; MORAIS, M.C. & SOUSA D.P. The Dual Antioxidant/Prooxidant Effect of Eugenol and Its Action in Cancer Development and Treatment. **Nutrients**, v. 9, no. 12, p. 1367, 2017.

BISWAS, S.K.; LOPES DE FARIA, J.B. Which comes first: renal inflammation or oxidative stress in spontaneously hypertensive rats? **Free Radical Research**, v. 41, n. 2, p. 216–224, 2007.

CHARALAMBOUS, GEORGE, ed. *The Quality of Foods and Beverages V1: Chemistry and Technology*. Elsevier, 2012.

CHATTERJEE, D.; & BHATTACHARJEE, P. Use of eugenol-lean clove extract as a flavoring agent and natural antioxidant in mayonnaise: product characterization and storage study. **Journal of food science and technology**, v. 52, n. 8, p. 4945-4954, 2015.

DAI, J.P.; ZHAO, X.F.; ZEN, J.; WAN, Q.Y.; YANG, J.C.; LI, W.Z. & LI, K.S. Drug screening for autophagy inhibitors based on the dissociation of Beclin1-Bcl2 complex using BiFC technique and mechanism of eugenol on anti-influenza A virus activity. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61026, 2013.

DARVISHI, E.; OMIDI, M.; BUSHEHRI, A. A. S.; GOLSHANI, A. & SMITH, M. L. The antifungal eugenol perturbs dual aromatic and branched-chain amino acid permeases in the cytoplasmic membrane of yeast. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e76028, 2013.

DAWIDOWICZ, A. L., & OLSZOWY, M. Does antioxidant properties of the main component of essential oil reflect its antioxidant properties? The comparison of antioxidant properties of essential oils and their main components. **Natural product research**, v. 28, n. 22, p. 1952-1963, 2014.

DE PAULA PORTO, M.; DA SILVA, G. N.; LUPERINI, B. C. O.; BACHIEGA, T. F.; DE CASTRO MARCONDES, J. P.; SFORCIN, J. M. & SALVADORI, D. M. F. Citral and eugenol modulate DNA damage and pro-inflammatory mediator genes in murine peritoneal macrophages. **Molecular biology reports**, v. 41, n. 11, p. 7043-7051, 2014.

DE SOUSA, D. P. A review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. **Molecules**, v. 19, n. 2, p. 1459-1480, 2014.

DE SOUSA, D. P. Medicinal essential oils: chemical, pharmacological and therapeutic aspects. **Nova Science Publishers**, 2012.

DEEPAK, V.; KASONGA, A.; KRUGER, M. C. & COETZEE, M. Inhibitory effects of eugenol on RANKL-induced osteoclast formation via attenuation of NF- $\kappa$  B and MAPK pathways. **Connective tissue research**, v. 56, n. 3, p. 195-203, 2015.

DERVIS, E.; YURT KILCAR, A.; MEDINE, E. I.; TEKIN, V.; CETKIN, B.; UYGUR, E. & MUFTULER, F. Z. B. In Vitro Incorporation of Radioiodinated Eugenol on Adenocarcinoma Cell Lines (Caco2, MCF7, and PC3). **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**, v. 32, n. 3, p. 75-81, 2017.

DIÓGENES, M.J.N.; MATOS, F.J.A. Dermatite de contato por plantas (DCP). **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 74, n. 6, p. 629-34, 1999.

DUQUE G. A.; DESCOTEAUX, A. Macrophage Cytokines: Involvement in Immunity and Infectious Diseases. **Frontiers in immunology**, v. 5, p. 491, 2014.

ESCOBAR-GARCÍA, M.; RODRÍGUEZ-CONTRERAS, K.; RUIZ-RODRÍGUEZ, S.; PIERDANT-PÉREZ, M.; CERDA-CRISTERNA, B. & POZOS-GUILLÉN A. Eugenol toxicity in human dental pulp fibroblasts of primary teeth. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 40, n. 4, p. 312-318, 2016.

ESMAEILI, F.; RAJABNEJHAD, S.; PARTOAZAR, A. R.; MEHR, S. E.; FARIDI-MAJIDI, R.; SAHEBGHARANI, M., ... & AMANI, A. Anti-inflammatory effects of eugenol nanoemulsion as a topical delivery system. **Pharmaceutical development and technology**, v. 21, n. 7, p. 887-893, 2016.

ESTEVIÃO-SILVA, C.F.; KUMMER, C. R.; FACHINI-QUEIROZ, F.C.; GRESPAN, R.; MELO, G.A.N.; BARONI, S. & BERSANI-AMADO, C.A. Anethole and eugenol

reduce in vitro and in vivo leukocyte migration induced by fMLP, LTB 4, and carrageenan. **Journal of natural medicines**, v. 68, n. 3, p. 567-575, 2014.

FAIZEL, S.; THOMAS, S.; YUVARAJ, V.; PRABHU, S. & TRIPATHI, G. Comparison between neocone, alvogyl and zinc oxide eugenol packing for the treatment of dry socket: a double blind randomised control trial. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, v. 14, n. 2, p. 312-320, 2015.

FERRERO-MILIANI, L.; NIELSEN, O.H.; ANDERSEN, P.S.; GIRARDIN, S.E. Chronic inflammation: Importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 147, n. 2, p. 227-235, 2007.

GARCÍA, N.; ZAZUETA, C.; AGUILERA-AGUIRRE, L. Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 2, 2017.

HAMED, S.F; SADEK, Z.; EDRIS, A. Antioxidant and antimicrobial activities of clove bud essential oil and eugenol nanoparticles in alcohol-free microemulsion. **Journal of oleo science**, v. 61, n. 11, p. 641-648, 2012.

HAN X, PARKER TL. Anti inflammatory activity of clove (*Eugenia caryophyllata*) essential oil in human dermal fibroblasts. **Pharmaceutical biology**, v. 55, n. 1, p. 1619-1622, 2017.

HUANG, X.; LIU, Y.; LU, Y.; & MA, C. Anti-inflammatory effects of eugenol on lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction in acute lung injury via regulating inflammation and redox status. **International immunopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 265-271, 2015.

HUSSAIN, A.; BRAHMBHATT, K.; PRIYANI, A.; AHMED, M.; RIZVI, T. A., & SHARMA, C. Eugenol enhances the chemotherapeutic potential of gemcitabine and induces anticarcinogenic and anti-inflammatory activity in human cervical cancer cells. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**, v. 26, n. 5, p. 519-527,

2011.

HUSSAIN, T.; TAN, B.; YIN, Y.; BLACHIER, F.; TOSSOU, M.C; RAHU, N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

ISLAM, S. S.; AL-SHARIF, I.; SULTAN, A.; AL-MAZROU, A.; REMMAL, A.; & ABOUSSEKHRA, A. Eugenol potentiates cisplatin anti-cancer activity through inhibition of ALDH-positive breast cancer stem cells and the NF- $\kappa$ B signaling pathway. **Molecular carcinogenesis**, v. 57, n. 3, p. 333-346, 2018.

JESUDASAN, J. S.; WAHAB, P. A.; &SEKHAR, M. M. Effectiveness of 0.2% chlorhexidine gel and a eugenol-based paste on postoperative alveolar osteitis in patients having third molars extracted: a randomised controlled clinical trial. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 53, n. 9, p. 826-830, 2015.

JORDÁN, M.J.; TANDON, K.; SHAW, P.E; GOODNER. K.L. Aromatic profile of aqueous banana essence and banana fruit by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and gas chromatography-olfactometry (GC-O). **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 49, n. 10, p. 4813-4817, 2001.

KAUR, G.; ATHAR, M.; & ALAM, M. S. Eugenol precludes cutaneous chemical carcinogenesis in mouse by preventing oxidative stress and inflammation and by inducing apoptosis. **Molecular carcinogenesis**, v. 49, n. 3, p. 290-301, 2010.

KIM, D. Y., WON, K. J., HWANG, D. I., PARK, S. M., KIM, B., & LEE, H. M. Chemical Composition, Antioxidant and Anti-melanogenic Activities of Essential Oils from *Chrysanthemum boreale* Makino at Different Harvesting Stages. **Chemistry & biodiversity**, v. 15, n. 2, p. e1700506, 2018.

KIM, S.S.; OH, O.J.; MIN, H.Y.; PARK, E.J.; KIM, Y.; PARK H.J. & LEE, S.K. Eugenol suppresses cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophage RAW264. 7 cells. **Life sciences**, v. 73, n. 3, p. 337-348, 2003.

LEE, K.G.; & SHIBAMOTO, T. Antioxidant properties of aroma compounds isolated from soybeans and mung beans. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 9, p. 4290-4293, 2000.

LEE, S. J., & LEE, K. G. Inhibitory effects of volatile antioxidants found in various beans on malonaldehyde formation in horse blood plasma. **Food and chemical toxicology**, v. 43, n. 4, p. 515-520, 2005.

MAGALHÃES, C.B.; RIVA, D.R.; DE PAULA, L.J.; BRANDO-LIMA, A.; KOATZ, V.L.G.; LEAL-CARDOSO J.H. & FAFFE, D.S. In vivo anti-inflammatory action of eugenol on lipopolysaccharide-induced lung injury. **Journal of applied physiology**, v. 108, n. 4, p. 845-851, 2010.

MAROTTI, M.; PICCAGLIA, R.; GIOVANELLI, E. Differences in Essential Oil Composition of Basil (*Ocimum basilicum* L.) Italian Cultivars Related to Morphological Characteristics. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 44, n. 12, p. 3926-3929, 2005.

MARTÍNEZ-HERRERA, A.; POZOS-GUILLÉN, A.; RUIZ-RODRÍGUEZ, S.; GARROCHO-RANGEL, A.; VÉRTIZ-HERNÁNDEZ, A., & ESCOBAR-GARCÍA, D. M. Effect of 4-Allyl-1-hydroxy-2-methoxybenzene (Eugenol) on Inflammatory and Apoptosis Processes in Dental Pulp Fibroblasts. **Mediators of inflammation**, v. 2016, 2016.

MNAFGUI, K.; HAJJI, R.; DERBALI, F.; GAMMOUDI, A.; KHABBABI, G.; ELLEFI H. & N. GHARSALLAH. Antiinflammatory, antithrombotic and cardiac remodeling preventive effects of Eugenol in Isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rat. **Cardiovascular toxicology**, v. 16, n. 4, p. 336-344, 2016.

NIZAMUTDINOVA, I.T.; DUSIO G.F.; GASHEVA, O.Y. Mast cells and histamine are triggering the NF- $\kappa$ B-mediated reactions of adult and aged perilymphatic mesenteric tissues to acute inflammation. **Aging (Albany NY)**, v. 8, n. 11, p. 3065, 2016.

PAN, C. & DONG, Z. Antiasthmatic Effects of Eugenol in a Mouse Model of Allergic

Asthma by Regulation of Vitamin D3 Upregulated Protein 1/NF-kappaB Pathway. **Inflammation**, v. 38, n. 4, p. 1385-1393, 2015.

PATLEVIČ, P.; VAŠKOVÁ, J.; ŠVORC, P.; VAŠKO, L.; ŠVORCD, P. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. **Integrative medicine research**, v. 5, n. 4, p. 250-258, 2016.

PEREZ-ROSES, R.; RISCO, E.; VILA, R.; PENALVER, P. & CANIGUERAL, S. Biological and nonbiological antioxidant activity of some essential oils. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 64, n. 23, p. 4716-4724, 2016.

POLESSO, F., SARKER, M., ANDERSON, A., PARKER, D. C., & MURRAY, S. E. Constitutive expression of NF- $\kappa$ B inducing kinase in regulatory T cells impairs suppressive function and promotes instability and pro-inflammatory cytokine production. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 14779, 2017.

RAJPUT, J. D., BAGUL, S. D., PETE, U. D., ZADE, C. M., PADHYE, S. B., & BENDRE, R. S. Perspectives on medicinal properties of natural phenolic monoterpenoids and their hybrids. **Molecular diversity**, v. 22, n. 1, p. 225-245, 2018.

REUTER, S.; GUPTA, S.C.; CHATURVEDI, M.M.; AGGARWAL, B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? **Free Radical Biology and Medicine**, v. 49, n. 11, p. 1603-1616, 2010.

SÁ, R. C. S.; ANDRADE, L.N. & DE SOUSA D.P. Anti-inflammation activities of essential oil and its constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) twigs. **Bioresource technology Technol**, v. 99, n. 9, p. 3908-3913, 2008.

SÁ, R.C.S.; ANDRADE, L.N.; SOUSA, D.P. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes. **Molecules**, v. 18, n. 1, p. 1227-1254, 2013.

SEDIGHI, M., NAZARI, A., FAGHIHI, M., RAFIEIAN-KOPAEI, M., KARIMI, A., MOGHIMIAN, M. & RASOULIAN, B. Protective effects of cinnamon bark extract against ischemia–reperfusion injury and arrhythmias in rat. **Phytotherapy Research**, 2018.

SHARMA, U. K.; SHARMA, A. K.; & PANDEY, A. K. Medicinal attributes of major phenylpropanoids present in cinnamon. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 156, 2016.

SHIH, Y. H.; LIN, D. J.; CHANG, K. W.; HSIA, S. M.; KO, S. Y.; LEE, S. Y., ... & SHIEH, T. M. Evaluation physical characteristics and comparison antimicrobial and anti-inflammation potentials of dental root canal sealers containing hinokitiol in vitro. **PloS one**, v. 9, n. 6, p. e94941, 2014.

STONE M. J. Regulation of Chemokine–Receptor Interactions and Functions. **Interactions and Functions**, v. 18, n. 11, p. 2415, 2017.

TAHER, Y. A.; SAMUD, A. M.; EL-TAHER, F. E.; BEN-HUSSIN, G.; ELMEZOGI, J. S.; AL-MEHDAWI, B. F. & SALEM, H. A. Experimental evaluation of anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic activities of clove oil in mice. **Libyan Journal of Medicine**, v. 10, n. 1, p. 28685, 2015.

TSUCHIYA, H. Anesthetic agents of plant origin: A review of phytochemicals with anesthetic activity. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1369, 2017.

VON ANDRIAN, U.H.; CHAMBERS, J.D.; MCEVOY, L.M.; BARGATZE, R.F.; ARFORS, K.E.; BUTCHER, E.C. Two-step model of leukocyte-endothelial cell interaction in inflammation: distinct roles for LECAM-1 and the leukocyte beta 2 integrins in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 88, n. 17, p. 7538-7542, 1991.

WANG, J.; LIU, Y. T.; XIAO, L.; ZHU, L.; WANG, Q.; & YAN, T. Anti-inflammatory effects of apigenin in lipopolysaccharide-induced inflammatory in acute lung injury

by suppressing COX-2 and NF- $\kappa$ B pathway. **Inflammation**, v. 37, n. 6, p. 2085-2090, 2014.

WU, B.N.; HWANG, T.L.; FLIAO, C.F.; CHEN, M.I.J. Vanimolol: a new selective beta B-adrenergic antagonist derived from vanillin. **Biochemical Pharmacology**, v. 48, p. 101-109, 1994.

YEH, J.L.; HSU, J.H.; HONG, Y.S.; WU, J.R.; LIANG, J.C.; WU, B.N. & LIOU, S.F. Eugenolol and glycerylisoegenol suppress LPS-induced iNOS expression by down-regulating NF- $\kappa$ B AND AP-1 through inhibition of MAPKS and AKT/I $\kappa$ B $\alpha$  signaling pathways in macrophages. **International journal of immunopathology and pharmacology**, v. 24, n. 2, p. 345-356, 2011.

YOGALAKSHMI, B.; VISWANATHAN, P. & ANURADHA, C. V. Investigation of antioxidant, anti-inflammatory and DNA-protective properties of eugenol in thioacetamide-induced liver injury in rats. **Toxicology**, v. 268, n. 3, p. 204-212, 2010.

ZHANG, H.; CHEN, X. & HE, J.J. Pharmacological action of clove oil and its application in oral care products. **Oral Care Industry**, v. 19, p. 23–24, 2009.

ZHANG, L. L.; ZHANG, L. F.; XU, J. G. & HU, Q. P. Comparison study on antioxidant, DNA damage protective and antibacterial activities of eugenol and isoeugenol against several foodborne pathogens. **Food & nutrition research**, v. 61, n. 1, p. 1353356, 2017.

ZHANG, P.; ZHANG, E.; XIAO, M.; CHEN, C.; & W. XU.; Study of anti-inflammatory activities of a-d-glucosylated eugenol. **Archives of pharmacal Research**, v. 36, n. 1, p. 109-115, 2013.

ZIN, W. A.; SILVA, A. G.; MAGALHÃES, C. B.; CARVALHO, G. M.; RIVA, D. R.; LIMA, C. C., ... & FAFTE, D. S. Eugenol attenuates pulmonary damage induced by diesel exhaust particles. **Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 5, p. 911-917, 2011.