

NANOPARTÍCULAS CONTENDO EUGENOL COM EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO: UMA REVISÃO NARRATIVA¹

NANOPARTICLES CONTAINING EUGENOL WITH ANTI-INFLAMMATORY EFFECT: A NARRATIVE REVIEW

**Aline Krüger Batista², Diana Holkem Bonafé³, Luiza Bôlla Menezes⁴,
Liana da Silva Fernandes⁵ e Virgínia Cielo Rech⁶**

RESUMO

O cravo (*Syzygium aromaticum*, L.) é uma planta aromática originária de países tropicais e subtropicais, trazida para o Brasil no século XIX. O eugenol é um subproduto extraído do cravo em maior quantidade, apresenta tonalidade amarelada e hidrofobicidade. Ele está associado a propriedades como antibacterianas, antifúngicas, anti-virais, analgésicas, anestésicas e principalmente anti-inflamatórias. Mas as fitomoléculas de plantas aromáticas apresentam certas limitações em termos de biodisponibilidade, eficácia e baixa solubilidade em água, o que pode dificultar o desenvolvimento de formulações farmacêuticas. Por isso, nanopartículas contendo eugenol estão sendo desenvolvidas para avaliar como essas propriedades do composto podem ser aprimoradas. Foi realizada uma revisão bibliográfica na base de dados Periódicos Capes com os descritores “eugenol”, “anti-inflammatory” e “nanoparticles” com operador booleano “and”. Foram incluídos artigos disponíveis integralmente para consulta e artigos originais nos idiomas inglês e português. Foram excluídos artigos sem acesso integral ou resumos e artigos de revisão de literatura. A linha de tempo foi selecionada automaticamente devido aos artigos encontrados no período de 2014-2022. Foram selecionados 4 artigos. Dessa forma, buscou-se avaliar na literatura as propriedades do eugenol e comparar da escala micro para nanoescala uma comparação da permanência das propriedades. Em síntese, a propriedade anti-inflamatória esperada para o eugenol se manteve quando em nanoescala. Entretanto, sugere-se a realização de novos testes *in vitro* e *in vivo* para garantir a segurança em tratamento.

Palavras-chave: óleo de cravo; fitoterapia; analgésico; Nanotecnologia.

ABSTRACT

Clove (Syzygium aromaticum, L.) is an aromatic plant native to tropical and subtropical countries, brought to Brazil in the 19th century. Eugenol is a byproduct extracted from clove in larger quantities, characterized by a yellowish hue and hydrophobicity. Eugenol is associated with properties such as antibacterial, antifungal, antiviral, analgesic, anesthetic, and mainly anti-inflammatory effects. However, the phytomolecules of

1 Artigo produzido em uma disciplina do Programa de Pós-Graduação em Nanociências - UFN.

2 Discente de doutorado do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Universidade Franciscana. Email: aline.batista@ufn.edu.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2820-3665>

3 Discente de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Nanociências - Universidade Franciscana. Email: diana.bonafe@ufn.edu.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6523-967X>

4 Discente de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Nanociências - Universidade Franciscana. Email: luizabmenezes@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9150-0268>

5 Docente do Programa de Pós-Graduação em Nanociências da Universidade Franciscana - RS. E-mail: liana@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4745-7617>

6 Docente do Programa de Pós-Graduação em Nanociências da Universidade Franciscana - RS. E-mail: vga.cielo@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1330-8031>

aromatic plants present certain limitations in terms of bioavailability, efficacy, and low water solubility, which can hinder the development of pharmaceutical formulations. Therefore, nanoparticles containing eugenol are being developed to evaluate how these properties of the compound can be enhanced. A bibliographic review was conducted in the Periódicos Capes database using the descriptors “eugenol,” “anti-inflammatory,” and “nanoparticles” with the Boolean operator “and.” Full-text articles and original papers in English and Portuguese were included. Articles without full access or abstracts and literature reviews were excluded. The timeline was automatically selected due to the articles found in the period 2014-2022. Four articles were selected. Thus, the aim was to assess in the literature the properties of eugenol and compare its properties from the micro to the nanoscale. In summary, the expected anti-inflammatory property of eugenol was maintained when in nanoscale. However, new *in vitro* and *in vivo* tests are suggested to ensure treatment safety.

Keywords: clove oil; Phytotherapy; Analgesics; Nanotechnology.

INTRODUÇÃO

O cravo (*Syzygium aromaticum*, L.) é uma planta aromática de países tropicais e subtropicais rica em antioxidantes como eugenol (González *et al.*, 2021). Ele foi uma das primeiras especiarias a ser comercializada no mundo e é nativa das Ilhas Molucas, que atualmente fazem parte da Indonésia. Mas foi no início do século XIX que o seu plantio se expandiu para outros lugares do mundo. Levado pelos britânicos que realizaram o plantio de árvores de cravo da Índia em localidades como Madagascar, Brasil, Ilhas Maurício, Ternate, Tidore, Tanzânia e Zanzibar (Affonso *et al.*, 2012).

Proveniente de plantas medicinais e aromáticas, os óleos essenciais são produtos secundários, solúveis em solventes orgânicos e lipídios. As colorações geradas por eles variam de amarelo a laranja em diferentes tonalidades e contém uma alta quantidade de compostos fenólicos. O óleo essencial do cravo é utilizado na indústria de cosméticos e alimentos por possuir atividades biológicas antibacterianas, antifúngicas, antivirais e pode servir também de analgésicos e anti-inflamatórios (González *et al.*, 2021).

O eugenol presente no cravo está em 50% da composição da fruta/botões e em torno de 29% quando extraídos da folha, valores dependentes dos métodos de extração, sua tonalidade é amarelada e pouco solúvel em água (Frohlich *et al.*, 2019; González *et al.*, 2021). O poder anti-inflamatório do eugenol é através da inibição das prostaglandinas e impedindo a expressão cicloxigenase-2 (COX2) (Ma e Kinner, 2002; Sugihartini *et al.*, 2019).

No entanto, as fito moléculas de plantas aromáticas, como o eugenol, possuem certas limitações de biodisponibilidade, eficácia e baixa solubilidade aquosa, fatores que podem limitar o desenvolvimento de formulações farmacêuticas e também seu desempenho biológico (Kumari *et al.*, 2019). Uma alternativa para contornar esses desafios pode ser o uso de nanopartículas. A nanotecnologia aplica materiais em escala nanométrica (1-100 nm), conferindo propriedades como maior área superficial e alta reatividade, o que favorece sua interação com sistemas biológicos (Buzea *et al.*, 2007). No campo da liberação de ativos, as nanopartículas desempenham papel importante, permitindo proteção contra degradação, liberação controlada e aumento da biodisponibilidade. Entre os

principais sistemas nanoestruturados, destacam-se as nanocápsulas poliméricas que possuem o núcleo revestido por polímeros, que protegem ativos e permitem liberação sustentada (Couvreur; Vauthier; Dubernet, 2002); nanoemulsões que são sistemas coloidais estáveis que aumentam a solubilidade e a estabilidade de compostos bioativos (McClements, 2012) e carreadores nanoestruturados que incluem lipossomas e nanopartículas lipídicas sólidas, usados para proteção e liberação direcionada de ativos (Torchilin, 2005).

Essas tecnologias oferecem vantagens como proteção física e química dos compostos, maior solubilidade e biodisponibilidade, tornando-se estratégicas no desenvolvimento de formulações avançadas (Ravichandran, 2010; Sahoo *et al.*, 2007). Em particular, o interesse na projeção de nanopartículas associada a bioativos naturais está relacionado com o aumento da especificidade de ação, de superfície de contato, de estabilidade química da substância ativa, da solubilidade aparente, bem como, redução dos efeitos adversos e liberação controlada em um sistema de *drug delivery* (ISO/TC 229, 2005).

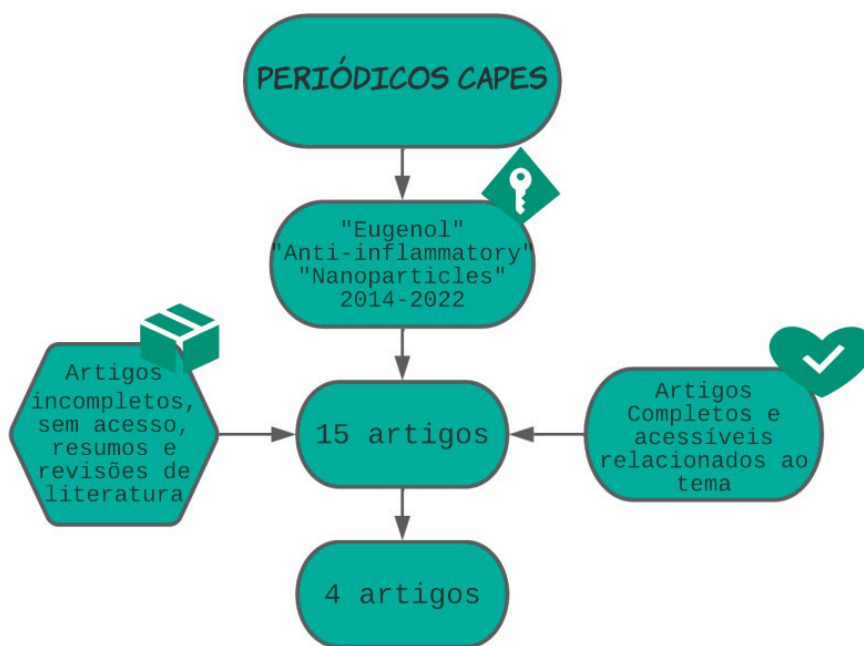
Nanopartículas contendo eugenol vem sendo utilizadas com efeito antibacteriano e anti-inflamatório em tratamento de doenças bucais como a periodontite (Ahmad *et al.*, 2019) e o óleo de cravo, que tem o eugenol como principal bioativo, é usado em cicatrização de feridas e doenças da pele (Banerjee *et al.*, 2020; Xuesheng & Tory, 2017).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura existente para buscar maiores esclarecimentos sobre formulações com nanopartículas de eugenol e que tenham propriedade anti-inflamatória na área da saúde.

METODOLOGIA

Foi desenvolvida uma revisão narrativa de literatura sobre o ativo eugenol em nanopartículas. Para direcionar a revisão, delimitou-se como questão de pesquisa: “De que maneira o eugenol está sendo empregado, por meio de nanopartículas, para efeitos anti-inflamatórios na área da saúde?”. A seleção da bibliografia foi realizada por meio de uma busca de artigos na base de dados Periódicos Capes, utilizando as palavras-chave “eugenol”, “anti-inflammatory” e “nanoparticles”, combinadas pelo operador booleano “and”. As palavras em inglês também foram traduzidas para o português, resultando na identificação de quinze trabalhos (Figura 1), disponíveis nos idiomas inglês e português. Foram excluídos da análise os artigos que não estavam disponíveis integralmente, os resumos e as revisões de literatura. Apenas artigos originais com acesso integral foram incluídos na consulta. A linha de tempo foi selecionada automaticamente devido aos artigos encontrados de 2014-2022. Os artigos foram selecionados a partir de sua potencial relevância informativa sobre a temática. A busca dos artigos foi realizada nos meses de outubro e novembro do ano de 2022.

Figura 1 - Fluxograma da metodologia utilizada.



Fonte: Construído pelas autoras.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultado, foram selecionados quatro artigos que abordam a temática estudada. Esses artigos estão apresentados na Figura 2.

Figura 2 - Quadro de revisão de literatura de nanopartículas contendo eugenol.

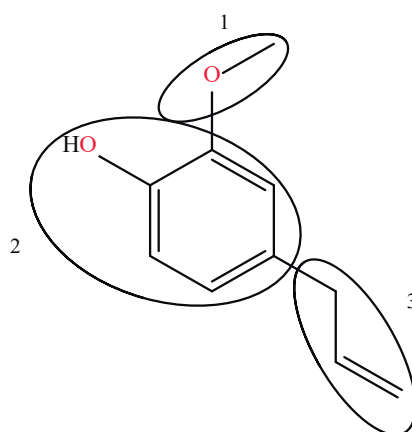
Referência	Tipo de Nanopartícula	Método de produção	Ativos	Tratamento	Avaliação	Efeitos
(Jabbari <i>et al.</i> , 2020)	Nanopartícula de quitosana	Emulsificação-Evaporação de Solvente	Eugenol	Artrite Reumatóide	<i>In vivo</i> , ratos Wistar. Expressão gênica de citocinas, Ensaio de Western blotting e histopatologia da cartilagem.	<ul style="list-style-type: none"> • imunomodulador • analgésico • antimicrobiano • anti-inflamatório • antioxidante
(Ahmad <i>et al.</i> , 2018)	Nanoemulsão	Ultrasonicação de alta energia	Eugenol	<i>Trans</i> -dérmico para cicatrização de feridas	Permeação cutânea <i>in vitro</i> em pele de ratos Wistar e <i>in vivo</i> , em ratos por meio de administração tópica.	<ul style="list-style-type: none"> • cicatrização • anti-inflamatório
(Lopes, <i>et al.</i> , 2018)	Nanocápsulas poliméricas	Deposição/Pre-cipitação depolímero pré-formado.	Eugenol+ Dexametasona	Dermatite de contato	<i>In vivo</i> , ratos albinos, por análise histológica da medição de IL-6 e Neutrophil KC.	<ul style="list-style-type: none"> • anti-inflamatório • antioxidante

(Srivastava <i>et al.</i> , 2016)	Nanoemulgel (Nanoemulsão inserida em gel)	Não elucidada (supõe emulsificação espontânea)	Eugenol+ Cetoprofeno	Periodontite	<i>In vivo</i> , ratos Wistar machos. Foram avaliados por parâmetros clínicos, como índice gengival, mobilidade dentária e perda óssea alveolar, análise histológica e detecção de TNF-a e IL-1b no tecido gengival.	<ul style="list-style-type: none"> • anti-inflamatório • antibacteriano • analgésico • anestésico
-----------------------------------	---	--	----------------------	--------------	--	---

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Segundo a *International Union of Pure and Applied Chemistry* - IUPAC, o 4-alil-2-metóxi-fenol, também conhecido como eugenol, é um composto aromático pertencente ao grupo dos fenóis (Figura 3); cuja fórmula molecular é $C_{10}H_{12}O_2$ (PubChem) e sua estrutura química compreende alguns grupos funcionais, como metóxi (1), fenol (2) e alil (3).

Figura 3 - Estrutura Química do Eugenol.

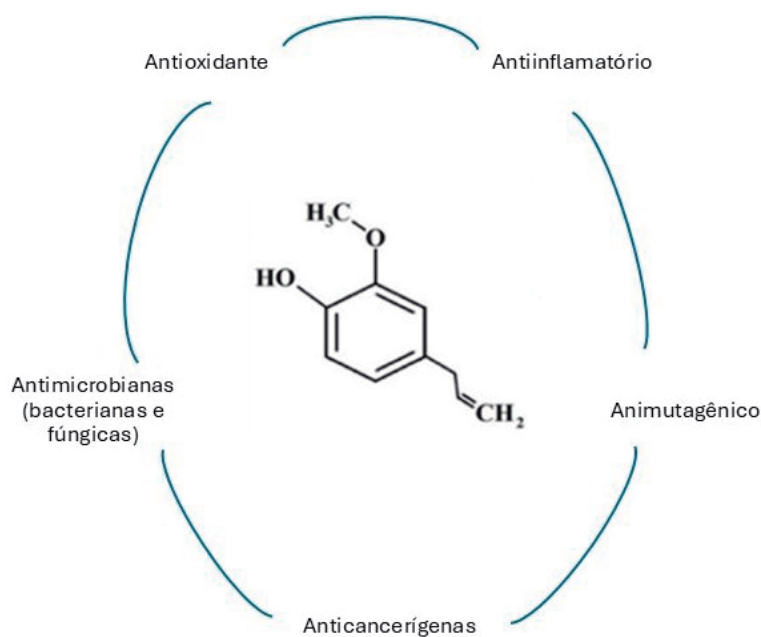


Fonte: PubChem (nih.gov).

O eugenol é encontrado no estado líquido, possui uma coloração amarelo claro, quase incolor, porém que escurece quando exposto à luz, e apesar de possuir boa solubilidade em solventes orgânicos e moderada solubilidade em água (Zari; Talal e Khalid, 2021), em altas temperaturas se torna pouco miscível, devido a sua alta densidade relativa de $1,067 \text{ g/cm}^3$ e alto ponto de ebulição ($225 \text{ }^\circ\text{C}$) (PubChem).

Uma vez que possui baixa estabilidade química, este é suscetível à interações bioquímicas e à oxidação, sendo rapidamente absorvido por diversos órgãos, tornando necessária a sua encapsulação (Zari; Talal e Khalid, 2021), justificando assim as apresentações encontradas na literatura, sendo em sua maioria nanoemulsões, carreadores nanoestruturados e nanocápsulas poliméricas (Pissinate *et al.*, 2014).

As nanopartículas encontradas nesta revisão englobam diferentes áreas de aplicação alvo, embora divergem os tecidos aplicados corroboram nos sinais de inflamação apresentados pelas patologias. Isso demonstra as diferentes aplicabilidades do eugenol extraído do cravo (Figura 4).

Figura 4 - Propriedades Gerais do Eugenol.

Fonte: Adaptado de Zari; Talal e Khalid, 2021.

Srivastava e colaboradores (2016) desenvolveram uma nanopartícula em forma de gel que reduziu bactérias associadas ao periodonto ofertando diminuição da reabsorção do osso alveolar e cimento o qual justifica pela modulação do sistema inflamatório e redução bacteriana.

As nanopartículas contendo eugenol desenvolvidas, tanto por Jabbari e colaboradores (2020), quanto por Lopes e colaboradores (2018) apresentaram efeito antioxidante. Uma possível explicação do efeito antioxidante do composto eugenol é devido a presença do grupamento hidroxila disponível no anel aromático do eugenol, o qual é responsável pela atividade antioxidante. Além disso, os compostos fenólicos têm capacidade de transferir elétrons ou átomos de hidrogênio neutralizando radicais livres resultando no bloqueio de processos oxidativos (Burt, 2004).

Segundo Jabbari e colaboradores (2020) e Srivastava e colaboradores (2016) suas nanopartículas apresentaram efeito antimicrobiano/antibacteriano. Uma possível justificativa para potencial antibacteriano está relacionado aos grupos -OH (hidroxilas) localizados nas posições meta e orto na composição química do óleo essencial do cravo capazes de interagir com a membrana citoplasmática bacteriana (Gyawali e Ibrahim, 2014).

Como intersecção das nanopartículas contendo eugenol dos autores dessa revisão a ação anti-inflamatória, supostamente advinda do eugenol empregado. Segundo Xuesheng e Tory (2017) em seus experimentos em fibroblastos humanos primários onde apresentavam inflamação induzida, o eugenol foi o bioativo responsável por diminuir significativamente os níveis de biomarcadores inflamatórios corroborando com o encontrado nos resultados de redução inflamatória dessa revisão.

Conforme Lopes e colaboradores (2018) nanocápsulas contendo dexametasona e eugenol apresentou efeito anti-inflamatório e cicatricial, o que corrobora com o estudo de Banerjee e

colaboradores (2020), comprovando o efeito do eugenol, onde compararam os efeitos do óleo de cravo com gel diclofenaco e neomicina e obtiveram resultados semelhantes no que tange a redução do processo inflamatório e cicatrização de feridas. Assim, supõe-se que o efeito anti-inflamatório e cicatricial pode ser justificado pelo uso do eugenol, visto que o último autor citado não empregou o uso da dexametasona. Outra sugestão do poder anti-inflamatório do eugenol é através da inibição das prostaglandinas e impede a expressão cicloxigenase-2 (COX2) (Ma e Kinner, 2002; Sugihartini *et al.*, 2019).

Jabbari e colaboradores (2020) e Srivastava e colaboradores (2016) relatam efeitos analgésicos em suas nanopartículas, Srivastava ainda encontrou efeitos anestésicos. Os efeitos analgésicos e anestésicos locais do eugenol podem ser modulados por seu efeito inibidor nos canais da bomba sódio-potássio e o efeito analgésico mediado pelos sistemas opioidérgico e colinérgico (Kalilzadeh, Hazrati e Saiah, 2016).

Além de todos os benefícios atribuídos ao emprego do eugenol, alguns estudos trazem o seu efeito antitumoral. O efeito antitumoral está relacionado aos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes que o eugenol possui, uma vez que ele regula a produção de espécies reativas de oxigênio, as quais desempenham um papel crucial no desenvolvimento de tumores (Storz, 2005).

CONCLUSÃO

Em síntese, o desenvolvimento de nanopartículas contendo eugenol mantém as suas propriedades anti-inflamatórias, as quais também são preservadas pela encapsulação, além de outras propriedades descritas na literatura, como analgesia, ação antioxidante, cicatrização, efeito anestésico e atividade antitumoral, embora este último não tenha sido abordado em nossa revisão de literatura. Nesse sentido, a nanotecnologia se torna essencial para proteger o eugenol contra processos de degradação, como a oxidação e a volatilização, problemas frequentemente observados na forma livre da substância. O eugenol, por suas inúmeras propriedades benéficas para a saúde, se torna um composto promissor quando adequadamente encapsulado. Dessa forma, é necessário o desenvolvimento de novas nanopartículas para o direcionamento de tratamentos de patologias, bem como a realização de mais testes *in vitro* e *in vivo* para assegurar a segurança dos tratamentos.

REFERÊNCIAS

AFFONSO, RS *et al.* Aspectos Químicos e Biológicos do Óleo Essencial de Cravo da Índia. **Revista Virtual Química**, v. 4, n. 2, p. 146-161, 2012.

AHMAD, N. *et al.* Ultrasonication techniques used for the preparation of novel Eugenol-Nanoemulsion in the treatment of wounds healings and anti-inflammatory. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 46, p. 461-473, 2018.

BANERJEE, K. *et al.* Anti-inflammatory and wound healing potential of a clove oil emulsion. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 193, n. 1, p. 111102, 2020.

BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods: a review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 94, n. 3, p. 223-253, 2004.

BUZEA, C.; PACHECO, I. I.; ROBBIE, K. **Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity.** *Biointerphases*, v. 2, n. 4, p. MR17-MR71, 2007.

COUVREUR, P. ; VAUTHIER, C.; DUBERNET, C. Nanocapsules as drug delivery systems. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 19, n. 2, p. 99-134, 2002.

EUGENOLC10H12O2 - **PubChem**, Compound Summary, National Center for Biotechnology Information. Acesso em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Eugenol>.

FROHLICH, P. C. *et al.* Evaluation of the effects of temperature and pressure on the extraction of eugenol from clove (*Syzygium aromaticum*) leaves using supercritical CO₂. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 143, n. 1, p. 313-320, 2019.

GYAWALI, R.; IBRAHIM, A. S. Natural products as antimicrobial agentes. **Food Control**, v. 46, n. 1, p. 412-429, 2014.

GONZÁLEZ, J. N. H. *et al.* Clove Essential Oil (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): Extration, Chemical Composition, Food Applications, and Essential Bioactivity for Human Health. **Molecules**, v. 26, n 21, p. 63-87, 2021.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO. **ISO/TC 229 - Nanotechnologies**, 2005. Disponível em: <https://www.iso.org/committee/381983.html> , Acesso em: 19 out. 2022.

JABBARI, N. ; EFTEKHARI, Z.; ROODBARI, N. H.; PARIVAR, K. Evaluation of Encapsulated Eugenol by Chitosan Nanoparticles on the aggressive model of rheumatoid arthritis. **International Immunopharmacology**, v. 85, p. 106554, 2020.

KUMARI, P. *et al.* Application of the combinatorial approaches of medicinal and aromatic plants with nanotechnology and its impacts on healthcare. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 27, n. 1, p. 475-489, 2019.

LOPES, A. A. *et al.* Eugenol as a promising molecule for the treatment of dermatitis: antioxidant and anti-inflammatory activities and its nanoformulation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1-13, 11 dez. 2018.

MA, Q.; KINNER, K. Quimioproteção por antioxidantes fenólicos, inibição de necrose tumoral fator alfa indução em macrófagos. **Journal Biology Chemical**, V. 277, n. 2 p. 477-484, 2002.

MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions as flavor delivery systems: Formation, performance, and potential. **Food Science & Technology**, v. 24, n. 3, p. 1-21, 2012.

PISSINATE, K.; MARTINS-DUARTE, É.; SCHAFFAZICK, S. R. *et al.* Pyrimethamine-loaded lipid-core nanocapsules to improve drug efficacy for the treatment of toxoplasmosis. **Parasitology Research**, v. 113, n. 1, p. 555-564, 2014.

RAVICHANDRAN, R. Nanotechnology-based drug delivery systems. **Nanobiotechnology**, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2010.

SAHOO, S. K.; PARVEEN, S.; PANDA, J. J. The present and future of nanotechnology in human health care. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 3, n. 1, p. 20-31, 2007.

SRIVASTAVA, M.; NEUPANE, Y. R.; KUMAR, P. ; KOHLI, K. Nanoemulgel (NEG) of Ketoprofen with eugenol as oil phase for the treatment of ligature-induced experimental periodontitis in Wistar rats. **Drug Delivery**, v. 23, n. 7, p. 2228-2234, 2016.

STORZ, P. Espécies reativas de oxigênio na progressão tumoral. **Revista Brasileira de Ensino de Bioquímica e Biologia Molecular**, v. 10, n. 2, p. 1881-1996, 2005.

SUGIHARTINI, N. *et al.* The anti-inflammatory activity of essential oil of clove (*syzygium aromaticum*) in absorption base ointment with addition of oleic acid and propylene glycol as enhancer. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, v. 11, n. 5, p. 106-109, 2019.

TORCHILIN, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 2, p. 145-160, 2005.

XUESHENG, H.; TORY, L.; Parker. Anti-inflammatory activity of clove (*Eugenia caryophyllata*) essential oil in human dermal fibroblasts. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 1619-1622, 2017.

ZARI, A. T.; TALAL A. Z.; KHALID R. H. Anticancer Properties of Eugenol: A Review. **Molecules**, v. 26, n. 23, p. 7407, 2021.