

1 INTRODUÇÃO

Com o advento da tecnologia, o comportamento humano passou por várias mudanças, principalmente nos aspectos relacionados à saúde, ocorrendo uma transição no perfil epidemiológico com a redução das doenças infecciosas e parasitárias, passando a haver predomínio das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) (Pontes *et al.*, 2006; WHO, 2013; Piuvezam *et al.*, 2015). Com o passar dos anos, observou-se uma mudança no perfil epidemiológico caracterizado pela reemergência de doenças infecciosas (Waldman e Sato, 2016), as DCNT ainda se mantem entre as principais responsáveis pelos óbitos mundiais, favorecendo o desenvolvimento desse quadro epidemiológico atual (WHO, 2013; Piuvezam *et al.*, 2015).

A obesidade tem distribuição mundial, com incidência crescente e que proporciona sérias complicações médicas, devido ao grande potencial para a predisposição de outras doenças como hipertensão, Diabetes Mellitus (DM), cardiovasculares e osteoartrites, resultando em aumento crescente de morbidades, diminuindo a qualidade de vida e causando mortes prematuras de várias pessoas (Zimmermann e Kirsten, 2008).

Plantas medicinais são conhecidas por apresentarem atividade biológica, possuindo um ou mais princípios ativos úteis à saúde humana (De Almeida *et al.*, 2012). Em geral, mais de 60% da população mundial, sendo 80% da população de países em desenvolvimento, dependem diretamente de plantas para fins terapêuticos, seja de forma preventiva e/ou curativa, resultantes do conhecimento tradicional, oriundo de diversas gerações (Bagatini *et al.*, 2007).

Dentre os biomas, o Cerrado ocupa 22,0% do território brasileiro e apresenta características únicas como tipo de solo e clima que afetam diretamente o desenvolvimento das plantas. São aproximadamente 6.500 espécies de plantas nativas no Cerrado, das quais apenas cerca de 200 já têm algum uso econômico identificado devido à sua composição em moléculas, com importantes princípios ativos úteis para o tratamento e cura de numerosas doenças. Contudo, inclui-se na relação dos 17 ecossistemas mais degradados do planeta, sendo um dos pontos concentradores (“hot spots”) mundiais de biodiversidade e considerado prioridade para a conservação em nível global (Durigan *et al.*, 2007).

A cadeia produtiva de plantas medicinais, desde o cultivo até a comercialização, deve ser muito bem estudada em todas as etapas do processo, para que o conjunto proporcione um produto final de qualidade. A importância de estudos sobre o

comportamento fisiológico das plantas medicinais consiste em gerar conhecimentos que possibilitem determinar condições ideais de cultivo. Isso, porque se tem registrado a influência de fatores ambientes determinando variações sobre o teor e a composição química e o acúmulo de biomassa em plantas medicinais (Vimolmangkang *et al.*, 2010).

A família Rubiaceae é a mais frequente no Cerrado brasileiro, sendo os gêneros *Alibertia*, *Psychotria*, *Palicourea* e *Tocoyena* os que detêm maior número de espécies (Mendonça *et al.*, 2013) com diversas utilidades de importância econômica e farmacêutica (Da Silva, 2013). Algumas espécies do gênero *Alibertia* apresentarem atividades biológicas antitumoral e citotóxica (Gupta *et al.*, 1996; Gadelha Militao *et al.*, 2005) e antioxidante devido a presença de compostos fenólicos de *Alibertia sessilis* (Rocha, 2011). Buscou-se estudar a *Alibertia edulis* (L.C. Rich.) A.C. Rich., popularmente conhecida por “marmelada-bola” e “marmelo do cerrado” (Persson, 2000; Marin, 2006; Barreiro e Machado, 2007; Lehn *et al.*, 2008; Cardoso e Moreno, 2013).

Alguns estudos têm demonstrado complicações decorrentes da obesidade e da síndrome metabólica, que em conjunto, podem influenciar negativamente a qualidade de vida das pessoas (Takeuchi *et al.*, 2009; Vetter *et al.*, 2011). Os efeitos benéficos dos vegetais à saúde do homem são atribuídos à presença de substâncias naturais, dentre as quais, destacam-se os compostos fenólicos, pigmentos, ácido ascórbico, fibras e outros componentes bioativos. Já foi evidenciada a associação direta entre o consumo regular de alimentos ricos em compostos fenólicos com a redução do risco de doenças cardiovasculares (Actis-Goretta *et al.*, 2003; Geleijnse e Hollman, 2008).

Os efeitos protetores de substâncias bioativas presentes nas plantas, como por exemplo os compostos polifenólicos, podem ser atribuídos, ao menos em parte, à suas propriedades antioxidantes (Faller e Fialho, 2009). Sendo assim, para que se possa garantir a eficácia e a segurança dos produtos com fins medicinais é necessário aliar os estudos da composição química das plantas às atividades farmacológicas a serem observadas. No entanto, a concentração dessas substâncias pode variar conforme fatores, como região geográfica de plantio, variação à exposição solar, método de cultivo e fertilização aplicados (Faller e Fialho, 2009). Desta forma, este estudo visa verificar a triagem fitoquímica da *A. edulis* nativa e identificar o potencial farmacológico do extrato aquoso das folhas de *A. edulis*, ainda não evidenciadas, em especial sobre atividades hipoglicemiante, hipotensora, anti-hipertensiva, diurética e antioxidante em modelos experimentais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS (DCNT)

O Brasil, ao seguir a tendência mundial, tem passado por processo de transição demográfica, epidemiológica e nutricional desde a década de 60, resultando em alterações no estilo de vida, e por consequência nos padrões de ocorrência de doenças, como um aumento significativo da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (Malta *et al.*, 2006).

As DCNT são causa importante de morte no Brasil, principalmente nos grandes centros urbanos, nas quais inúmeros fatores de risco estão relacionados dificultando a remoção, ou atenuação, contribuindo para o aumento da mortalidade (Rego *et al.*, 1990; Piuvezam, *et al.*, 2015).

As DCNT são doenças multifatoriais relacionadas a determinados fatores de risco modificáveis que contam com uma abordagem comum para sua prevenção, a mudança no estilo de vida. Dentre estes se destacam o tabagismo, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, a obesidade, as dislipidemias, a alimentação não saudável e a inatividade física. Pequenas mudanças, nestes fatores, podem impactar significativamente na redução de mortes ou incapacidades causadas por elas (Manso *et al.*, 2016).

As DCNT se tornaram a principal prioridade na área da saúde no Brasil, visto que a cada quatro mortes, três foram atribuídas a elas, representando 34% dos óbitos do país considerados prematuros por atingir a parcela da população de 30 a 69 anos de idade (WHO, 2013). As DCNT são a principal fonte da carga de doença, e, entre elas, os transtornos neuropsiquiátricos detêm a maior parcela de contribuição, atingindo a parte mais pobre da população. Por terem menos recursos, algumas pessoas têm dificuldades nas mudanças de estilo de vida, menos acesso aos serviços de saúde de qualidade, como serviços de diagnóstico, tratamento e medicamentos essenciais. Outros riscos de saúde estão relacionados a fatores ambientais, transição rural-urbana, o aumento da exposição à violência e lesões, doenças persistentes infância, desvantagens no desenvolvimento da primeira infância, e questões de saúde materna que ao longo do curso de vida estão associadas as DCNT (WHO, 2013).

A obesidade, DM e hipertensão arterial são as principais responsáveis pelos problemas cardiovasculares que acometem a população brasileira (Chor e Menezes, 2011; WHO, 2013), entretanto, é importante notar que a prevalência de DM e hipertensão está

aumentando, paralelamente à prevalência de excesso de peso e esses aumentos estão associados a mudanças desfavoráveis na dieta e na atividade física. As tendências adversas provocadas pela maioria dos fatores de risco trazem um enorme desafio e demandam ações e políticas adicionais e oportunas, especialmente as de natureza legislativa e regulatória, a fim de fornecerem atenção custo-efetivas a condições crônicas para indivíduos afetados por DCNT (Chor e Menezes, 2011).

As DCNT podem ser agravadas, principalmente pelo estresse oxidativo, que é um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio (ERO) e a capacidade de ação dos antioxidantes presentes no organismo. Para reduzir os danos do estresse oxidativo, os antioxidantes dietéticos atuam como moléculas doadoras, neutralizando o radical livre (Zimmermann e Kirsten, 2016).

Nos últimos 30 anos, observou-se um crescimento no interesse pelos problemas relacionados ao estresse oxidativo e aos radicais livres, que causam injúria celular, agravando algumas doenças, em geral, pelo processo inflamatório gerado. Dessa forma, pesquisas buscam alternativas para reduzir os efeitos prejudiciais do excesso de ERO e melhorar a capacidade antioxidante do organismo, como forma de tratamento e prevenção dessas doenças e suas complicações (Zimmermann e Kirsten, 2016).

Considerando o crescimento epidemiológico das DCNT, como DM e eventos cardiovasculares, diferentes alimentos são estudados por possuírem nutrientes com função antioxidante, tais como o ácido ascórbico (vitamina C), o β -caroteno, o α -tocoferol, o zinco, os flavonoides e o selênio. Assim, pesquisas nutricionais objetivam amenizar deficiências nutricionais, com a finalidade, também, de prevenir doenças crônicas. (Zimmermann e Kirsten, 2016).

2.1.1 Estresse Oxidativo

O consumo de oxigênio durante a respiração celular e algumas funções imunológicas realizados pelas células são responsáveis pela produção de moléculas conhecidas como espécies reativas de oxigênio (ERO) (Oga, 2003). O termo ERO é um conceito que engloba agentes que não são radicais livres (RL), mas são derivados do oxigênio, com funções semelhantes (Halliwell, 2007). Estes, possuem um ou mais elétrons desemparelhados, sendo, por isso, moléculas altamente instáveis, que tendem a oxidar

biomoléculas, tais como ácidos nucleicos, lipídios, proteínas, ácidos graxos poliinsaturados e carboidratos para atingirem a estabilidade (Arivazhagan *et al.*, 2001).

O aumento excessivo de ERO pode gerar um processo de estresse oxidativo, que é caracterizado por dano a biomoléculas com prejuízos ao funcionamento celular. Após exposição celular a ERO e alteração no sistema antioxidante fisiológico, há o desencadeamento do processo de transcrição de genes inflamatórios e os fatores de transcrição regulados através de mecanismos redoxsensíveis. Neste sentido, ocorre a ativação de genes que codificam citocinas inflamatórias e moléculas de adesão, tendo como consequência o desenvolvimento das DCNT que envolvem componentes tanto genéticos quanto ambientais (Soares *et al.*, 2015).

Existe um grande interesse no estudo dos antioxidantes por se tratarem de substâncias capazes de prevenir e apresentar alto potencial terapêutico em doenças causadas por RL, até mesmo em pequenas quantidades (Noguchi e Niki, 2000). Sabe-se que muitas plantas possuem propriedades antioxidantes e farmacológicas, principalmente por apresentarem em sua composição fitoquímica substâncias como compostos fenólicos, especialmente ácidos fenólicos e flavonoides (Gülçin, 2012).

Substâncias com essas propriedades podem proteger as células contra os efeitos danosos causados por ERO, tais como oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), radicais peroxila, hidroxila (HO^{\cdot}), radical alquila (L^{\cdot}), alcoxila (LO^{\cdot}) e peroxila (LOO^{\cdot}). Já óxido nítrico (NO^{\cdot}), peróxido nitrito (ONOO^{\cdot}), óxido nitroso (N_2O_3) mais algumas derivadas do nitrogênio são consideradas espécies reativas de nitrogênio (ERN) (Halliwell, 2006; Orhan *et al.*, 2009; Hekimi *et al.*, 2011).

O desequilíbrio entre a formação e a remoção destas substâncias no organismo, gera um estado pró-oxidante denominado estresse oxidativo que favorece a ocorrência de lesões oxidativas em macromoléculas e estruturas celulares. Isto acontece devido a diminuição dos antioxidantes endógenos ou por menor formação ou maior consumo, ou pelo aumento da geração de radicais livres (Tirapegui, 2006; Halliwell, 2007).

Dentre as ERO, as principais são o ânion superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) e o HO^{\cdot} . Além destes, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que não apresenta elétrons desemparelhados em sua última camada, é uma espécie reativa considerada como composto não radicalar (Halliwell, 2007; Suzuki-Karasaki *et al.*, 2014). A redução de oxigênio durante o transporte de elétrons mitocondrial pode gerar o ânion superóxido, este pode participar na formação do HO^{\cdot} através da redução de quelatos de Fe^{3+} formando Fe^{2+} (Reação de Haber-Weiss) ou ser

reduzido e produzir H_2O_2 , que pode atravessar facilmente membranas e reagir com proteínas ligadas ao ferro (Denicola e Radi, 2005).

O HO^\bullet é formado a partir de H_2O_2 na presença de Fe^{2+} ou outro metal de transição (Reação de Fenton), este reage amplamente com aminoácidos, ácido desoxirribonucleico e ácido ribonucleico, além de estar envolvido na lipoperoxidação, processo de oxidação dos ácidos graxos poliinsaturados da membrana celular (Halliwell, 2007; Valko *et al.*, 2007).

Os antioxidantes reduzem os níveis de ERO, minimizando efeitos biológicos nocivos as células, podendo ser classificados como enzimáticos e não enzimáticos (Simic e Jovanovic, 1994; Halliwell, 2007).

Dentre os antioxidantes enzimáticos, o mais estudado é a enzima superóxido dismutase (SOD) que é capaz de reduzir o $O_2^{\bullet-}$ formando H_2O_2 , o qual é menos reativo e pode ser degradado pelas enzimas catalase (CAT) ou glutathiona peroxidase (GPx) ou glutathiona (GSH), as quais exercem uma importante manutenção do equilíbrio redox celular (Chaillou e Nazareno, 2006; Huber *et al.*, 2008a e b).

Quanto aos não enzimáticos, são formados por vitaminas, carotenoides e compostos fenólicos que podem atuar como antioxidantes primários ou sequestradores de radicais livres e secundários ou de prevenção (Choo *et al.*, 2014). Os primários reagem diretamente com os radicais livres, doam átomos de hidrogênio transformando-os em espécies menos reativas, bloqueando reações de propagação da oxidação (Shahidi e Wanasundara, 1992). Os secundários reduzem taxa de oxidação, reparam antioxidantes primários, são supressores de 1O_2 e quelantes de íons metálicos que catalizam reações de peroxidação lipídica (Chaillou e Nazareno, 2006).

O desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e antioxidantes enzimáticos/não enzimáticos pode ocasionar doenças inflamatórias, estresse oxidativo do tecido afetado e posteriormente o desenvolvimento de carcinogênese (Roessner *et al.*, 2008). Estudos clínicos demonstraram que células cancerígenas utilizam ERO para estimular a proliferação, invasão, migração e angiogênese, inibindo os mecanismos de apoptose (Roessner *et al.*, 2008; Soares, 2015).

Recentemente, muitas pesquisas *in vitro* demonstraram que frutas, vinhos, vegetais e chás, apresentam atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e anticarcinogênica, e estes benefícios à saúde têm sido atribuídos, principalmente, a presença de compostos fenólicos (Granato *et al.*, 2014).

Uma das metodologias mais utilizadas pra verificar o conteúdo de compostos polifenólicos totais presentes em extratos e produtos é a técnica de Folin-Ciocalteu (Rodrigues *et al.*, 2012). Este ensaio consiste em uma mistura dos ácidos fosfomolibídico e fosfotúngico que se encontram no estado de oxidação, porém na presença de compostos fenólicos ocorre a formação de complexos molibdênio-tungstênio reduzidos, o qual ocasiona a mudança da coloração do meio de amarelo para azul (Singleton *et al.*, 1999).

A determinação química de antioxidantes pode ser realizada pelo ensaio de varredura do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH•) o qual é um método indireto que determina de forma precisa e rápida a habilidade de compostos antioxidantes transferirem átomos de hidrogênio para o radical DPPH• (Brand-William *et al.*, 1995; Cheng *et al.*, 2006).

Outro método muito utilizado é o FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) – Poder Antioxidante de Redução do Ferro, descrito por Pulido *et al.*, (2000) como uma alternativa para determinar a redução do ferro em fluidos biológicos e soluções aquosas de compostos puros. O método pode ser aplicado não somente para estudos da atividade antioxidante em extratos de alimentos e bebidas, mas, também, para o estudo da eficiência antioxidante de substâncias puras, com resultados comparáveis àqueles obtidos com outras metodologias mais complexas.

Os diversos métodos propostos na literatura variam quanto ao tipo de RL gerados, ao indicador de oxidação escolhido e ao método usado para a sua detecção e quantificação. Outra técnica basea-se em recorrer à formação de radicais instáveis, pela decomposição térmica, como por exemplo de azo iniciadores (entre eles, cloridrato de 2,29-azobis (2-amidinopropano, AAPH), os quais reagem rapidamente com o oxigênio originando radicais peroxila. Estes atuam sobre um substrato lipídico (e.g. ácido linoleico ou um dos seus ésteres) desencadeando um processo de lipoperoxidação, em relação ao qual se escolhe um determinado indicador (e.g. consumo de oxigênio, desaparecimento do substrato lipídico, aparecimento de produtos de oxidação) que se observa e quantifica antes e após a adição de um composto antioxidante (avaliação da atividade remoção de RL) (Silva *et al.*, 1999).

A peroxidação lipídica constitui uma reação em cadeia dos ácidos graxos polinsaturados das membranas celulares, gerando RL que alteram a permeabilidade, fluidez e integridade das mesmas (Stahl *et al.*, 2001; Mahattanatawee *et al.*, 2006).

Alguns autores propõem outros tipos de testes que não recorrem à oxidação de substratos lipídicos, mas à redução de radicais livres estáveis gerados *in vitro*, como resultado da atividade de compostos antioxidantes (Silva *et al.*, 1999).

2.1.1.2 Inflamação

O processo inflamatório é caracterizado como uma resposta local, onde se inicia um dano tecidual e endotelial que desencadeia uma complexa cascata de eventos bioquímicos e celulares, que permitem a sobrevivência e contribuem para a homeostase do tecido em uma situação nociva (Medzhitov, 2008). Entretanto, quando em excesso podem levar a necrose tecidual, desequilíbrio fisiológico, fibrose, falência de órgãos e morte. (Sherwood e Toliver-Kinsky, 2004).

A resposta inflamatória decorre de infecção e/ou lesão tecidual que induzem esse evento, visando promover a proteção dos tecidos, restringindo os danos ao local da infecção ou lesão, resulta em efeitos deletérios se ocorre de forma exacerbada (Bilate, 2007).

A inflamação é problema observado no desenvolvimento de várias doenças que atingem as populações, em especial as DCNT. Trata-se de uma resposta do organismo, diante de diversos agentes lesivos e/ou estímulos biológicos, traumáticos ou oncogênicos, com o propósito de erradicar o agente agressor e promover a reparação tecidual, em especial, os agentes oxidantes, como ERO (Abbas e Janeway, 2000; Mitchell *et al.*, 2006).

As ERO promovem ativação do fator de transcrição nuclear (NF- κ B) que estimula a transcrição de um grande número de genes que codificam citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL) 1, 2, 6 e 12) e moléculas de adesão (E-selectinas, P-selectinas, molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1), molécula de adesão de célula vascular (VCAM-1) (Da Silva Maia, 2015). Assim, quando o NF- κ B é ativado, várias citocinas pró-inflamatórias são produzidos em excesso, gerando um ciclo vicioso no qual as próprias citocinas podem levar à formação de ERO, caracterizando uma inflamação generalizada e propícia para o desenvolvimento das DCNT (Soares *et al.*, 2015).

Nesta inflamação generalizada observa-se o recrutamento de macrófagos devido às alterações metabólicas ocasionadas pelo estresse oxidativo. Essas alterações metabólicas contribuem para o aumento da produção e secreção de TNF e outras citocinas pro-

inflamatórias que por consequência são responsáveis por esse recrutamento (Schenk *et al.*, 2008; Hirai *et al.*, 2010; Chawla *et al.*, 2011; Gregor e Hotamisligil, 2011).

Os macrófagos recrutados e ativados promovem o recrutamento e ativação de novos macrófagos, amplificando o estado inflamatório local, o que está relacionado ao desenvolvimento de diversas doenças, dentre elas as DCNT (Song *et al.*, 2006; Shenk *et al.*, 2008).

A descrição dos sinais cardinais do processo inflamatório foi realizada por Celsus (30 a.C – 36 d.C.), sendo eles rubor, edema, calor e dor. E em seguida, em 1858, por Virchow, que acrescentou a esses sinais a perda da função do órgão acometido dessa enfermidade (Ryan e Manjo, 1977).

Os principais eventos da inflamação observados nos tecidos são vasculares e celulares, nos quais ocorrem acúmulo e ativação de células hematopoiéticas (Hansen *et al.*, 2001). Os eventos vasculares são caracterizados pela vasodilatação arteriolar e o consequente aumento da permeabilidade microvascular no local afetado (Medzhitov, 2008).

Após a ocorrência de dano ao tecido é deflagrado o processo inflamatório, contudo a progressão da inflamação faz com que mediadores inflamatórios sejam liberados, dentre eles os leucotrienos (LT) e as prostaglandinas (PG). Dentre esses, destacam-se o leucotrieno B₄ (LTB₄) e as prostaglandinas E₂ (PGE₂) e D₂ (PGD₂), responsáveis por manter o processo inflamatório, que evolui de um estado agudo para um estado crônico, desencadeando a formação de inúmeras doenças crônicas (Serhan *et al.* 2007).

Assim, como os mediadores inflamatórios, substâncias anti-inflamatórias e resolutivas do processo inflamatório são produzidas, tais como as resolvinas, protectinas e lipoxinas. A principal via de ativação da resposta inflamatória é a da cascata do Ácido Araquidônico (AA), na qual são liberados mediadores químicos como: PG, tromboxanos (TX) e LT (Katsung, 2010).

Esta via do processo de inflamação ocorre após o dano tecidual ou estímulo nocivo. Neste caso, fragmentos da membrana celular sintetizam os mediadores químicos, principalmente, as prostaglandinas. O AA é o principal percussor das PG e é produzido pela ação da fosfolipase A₂ e os íons Ca⁺² sobre os fosfolípidios presentes na membrana quando existe o estímulo para a inflamação. O passo seguinte do processo ocorre quando a ciclooxigenase (COX) converte o AA em PG e TX. As PG exercem papel sobre os vasos

sanguíneos, as terminações nervosas e sobre as células envolvidas na inflamação, como células endotélias, macrófagos, plaquetas e leucócitos. O outro lado da via do AA tem a lipooxigenase (LOX) que sintetiza os LT e, esses por sua vez, geram resposta inflamatória local, produzindo efeito quimiotático sobre macrófagos e neutrófilos, broncoconstrição e também alteração na permeabilidade vascular (**Figura 1**) (Hilário *et al.*, 2006; Katsung, 2010).

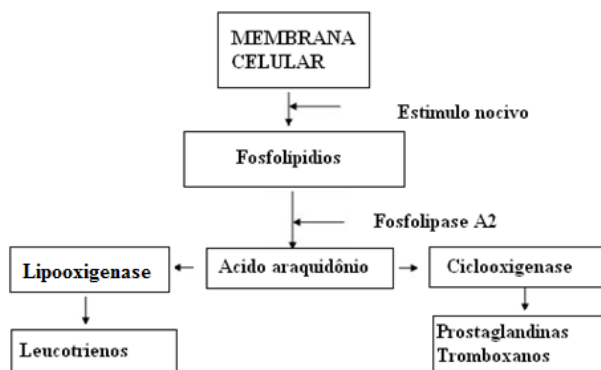


Figura 1. Via do Ácido Araquidônico (AA), adaptado de Rivera (2005).

2.1.2 Diabetes Mellitus (DM)

O pâncreas endócrino, é uma glândula formada por um aglomerado de células microscópicas denominadas ilhotas de Langerhans e numerosas outras células distribuídas na porção exócrina e no epitélio de revestimento dos canais excretores. Nele são produzidos três hormônios importantes: insulina (hormônio hipoglicemiante), glucagon (hormônio hiperglicemiante) e somatostatina (hormônio controlador do hormônio do crescimento e regulação indireta do controle da glicemia) (Clayton *et al.*, 1993; Godoy, 2000).

A concentração plasmática de glicose mantém-se constante, garantindo a oferta adequada de nutrientes aos tecidos, quando em condições fisiológicas, na qual se observa uma interrelação do sistema hormonal integrado composto pela insulina, hormônio hipoglicemiante, e alguns hormônios hiperglicemiantes como glucagon, cortisol, adrenalina e hormônio de crescimento (Albuquerque e Pimazoni Netto, 2008). Em condições normais, a secreção insulínica é delicadamente regulada, por se tratar do único hormônio hipoglicemiante, ocorrendo em duas fases sendo o primeiro pico necessário para

a utilização da glicose proveniente da refeição e para sinalizar a inibição da produção de glicose pelo fígado. A segunda fase mantém a glicemia nos valores basais. No indivíduo sadio, as duas fases de secreção de insulina estão preservadas enquanto no DM ocorre a perda da primeira fase, ocasionando um atraso na segunda fase deste processo (Mahler e Adler, 1999; Albuquerque e Pimazoni Netto, 2008).

A insulina também participa de processos de crescimento e diferenciação celular, regulando o metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos (Carvalho *et al.*, 2002).

A glicose é o principal estímulo de secreção da insulina, como pode ser observado na **Figura 2**. O influxo de glicose na célula β através do transportador de membrana GLUT-2, e o metabolismo subsequente através da glicoquinase e da glicólise, são responsáveis pelo aumento da concentração intracelular de ATP (trifosfato de adenosina). Com o aumento da relação ATP/ADP (trifosfato de adenosina/difosfato de adenosina) no meio intracelular, ocorre o fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP (K_{ATP}) e consequente despolarização da membrana. A abertura dos canais de cálcio dependentes da voltagem permite influxo de cálcio (Ca^{+2}) para a célula β , que ativa um complexo sistema efetor cujo resultado é a secreção de insulina (Malaisse, 1992; Norman e Litwak, 1997; Ohara-Imaizumi e Nagamatsu, 2006). Além da glicose, outros nutrientes (leucina, glutamina, alanina, arginina, frutose e alguns ácidos graxos) podem induzir de forma independente ou de forma potencializadora a secreção de insulina (Gylfe, 1988).

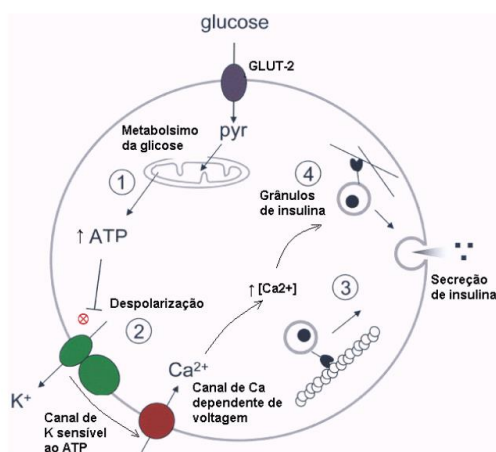


Figura 2. Mecanismo de secreção de insulina pelo pâncreas (adaptado de Cazarolli *et al.*, 2008).

GLUT-2 - Transportador de membrana; ATP - trifosfato de adenosina; K_{ATP} - Canais de potássio

dependentes de ATP; Ca^{+2} - cálcio; K^{+} - Potássio.

A insulina liga-se a um receptor específico pertencente a família de receptores tirosina quinase (RTKs) de base proteica heterotetramétrica presente na membrana celular. Este receptor é formado por duas subunidades α extracelulares que contém o sítio de ligação à insulina e duas subunidades β transmembrana com atividade de tirosina quinase (Taha e Klip, 1999; Saltiel e Kahn, 2001). A ligação da insulina ao receptor promove autofosforilação da subunidade β em resíduos de tirosina específicos. Uma vez ativado, o receptor de insulina promove a fosforilação de diversos substratos proteicos, por exemplo, a família de substratos do receptor de insulina (IRS 1-4), que servem como âncoras para a ativação de diferentes vias de sinalização da insulina (via da fosfatidilinositol 3-quinase – PI3K; via das proteínas quinases de ativação mitogênica – MAPK e via da fosfolipase C). Essas vias de transdução de sinal levam às ações metabólicas finais da insulina, tais como translocação de vesículas contendo GLUT-4, ativação da síntese de glicogênio e de proteínas e transcrição de genes específicos para o crescimento e diferenciação celular (**Figura 3**) (Norman e Litwack, 1997; Cazarolli *et al.*, 2008).

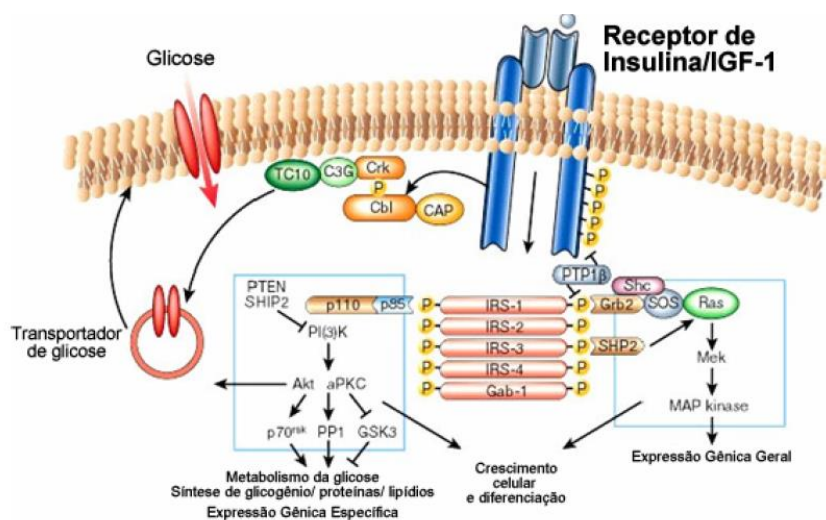


Figura 3. Vias de sinalização da insulina (adaptado de Cazarolli *et al.*, 2008). RTKs - receptores tirosina quinase; IRS 1-4 – Receptor de insulina; PI3K - fosfatidilinositol 3-quinase; MAPK - proteínas quinases de ativação mitogênica; Akt – proteínas quinases; GLUT-4 – Transportador de glicose.

O DM é uma doença de etiologia múltipla decorrente da deficiência na produção e/ou na ação da insulina. Caracteriza-se por apresentar uma hiperglicemia crônica, frequentemente associada a distúrbios no metabolismo de proteínas e lipídios, causando

danos a vários sistemas do organismo, principalmente o sistema nervoso e vascular (Islas-Andrade *et al.*, 2000; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015).

Clinicamente, existem duas classificações gerais para o DM: Tipo 1 (DM1), ou insulino-dependente e Tipo 2 (DM2) ou não insulino-dependente, conforme pode ser observado na **Figura 4**. No DM1 o processo autoimune promove a destruição das células β presentes nas ilhotas de Langherans do pâncreas resultando na ausência da secreção de insulina. Isso ocorre em apenas entre 5 a 10% dos pacientes, tendo inúmeros fatores genéticos e ambientais desencadeando o processo destrutivo (Kawasaki *et al.*, 2004; Concannon *et al.*, 2005; Gillespie, 2006).

O processo autoimune presente no DM1, promove uma deficiência absoluta na produção de insulina, levando os pacientes com este tipo de DM a dependerem de tratamento com insulina exógena para a sustentação da vida. A maioria destes indivíduos desenvolvem anticorpos anti-ilhota pancreática (ICA), anti-insulina (IAA), contra a isoforma de 65 KDa da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD65) e antígenos associados ao insulinoma 1A-2A. Alguns indivíduos diabéticos com DM1 não possuem evidências de autoimunidade e são classificados como do tipo 1 idiopático. A maior incidência do DM1 ocorre na infância e na adolescência (American Diabetes Association, 2014).

Já o DM2, ocorre em 90-95% dos pacientes e resulta de graus variáveis de resistência periférica à ação da insulina em tecidos-avlos (músculo, tecido adiposo e fígado) e do comprometimento da secreção de insulina. Esse tipo de DM geralmente está associado à obesidade e ao avanço da idade (Proietto, 2005, Santana, *et al.*, 2016).

Esta deficiência relativa na produção pancreática de insulina, presente no DM2, está associada à redução da sensibilidade dos tecidos ao hormônio, também conhecida como resistência periférica à insulina. A resistência insulínica ocorre quando uma concentração normal desse hormônio produz uma resposta biológica inadequada nos tecidos periféricos, como o tecido adiposo e muscular. Tal condição ocorre por vários fatores, como: por defeito na ação da insulina em função do número menor de receptores ou afinidade menor destes pela insulina, redução na quantidade de proteínas transportadoras de glicose ou na translocação destas do citoplasma para a membrana, sendo esta última considerada a mais importante. A transição da resistência insulínica para o DM2 é determinada principalmente pela incapacidade do pâncreas em aumentar a secreção da insulina adequadamente em resposta à hiperglicemia (McLellan *et al.*, 2007).

Ainda existem mais duas divisões para a classificação do DM, sendo outros tipos específicos de DM e DM gestacional, também demonstradas na **Figura 4** (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015). Os outros tipos específicos de DM correspondem a formas menos comuns da doença e estão incluídos nessa categoria defeitos genéticos das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, entre outras (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015).

Já o diabetes gestacional, que é definido como uma tolerância diminuída à glicose, apresenta graus variados de intensidade, sendo diagnosticado pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto (WHO, 1999). Os fatores de risco associados ao DM gestacional são semelhantes aos descritos para o DM tipo 2, incluindo outros fatores como idade superior a 25 anos, ganho excessivo de peso na gravidez, deposição central excessiva de gordura corporal, baixa estatura, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio (excesso de líquido amniótico), hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez e antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal (Gross *et al.*, 2002).

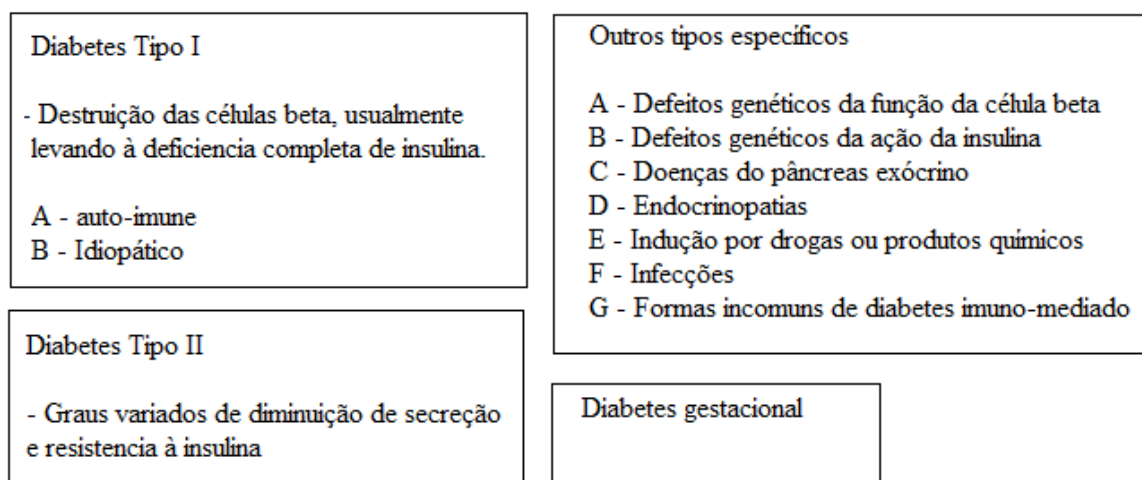


Figura 4. Classificação etiológica do Diabetes Mellitus (DM) (GROSS *et al.*, 2002)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o mundo encontra-se em uma epidemia diabética. No ano de 1985 estimava-se que havia 30 milhões de pessoas diabéticas em todo o mundo, número este que aumentou drasticamente em um período de dez anos, chegando a 135 milhões de pessoas diabéticas. Estimativas apontam que no ano de 2030, este número deve alcançar 366 milhões de pessoas com esta síndrome, dos quais 90% apresentarão DM tipo 2 (DM2). No Brasil, estima-se que há cerca de 12 milhões de

peças com diabetes (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015). O aumento da prevalência de DM, principalmente em países desenvolvidos, deve-se, sobretudo, ao crescimento e envelhecimento populacional, maior urbanização, aumento dos hábitos não saudáveis, assim como aumento da obesidade e do sedentarismo (Ferreira e Ferreira, 2009).

Nos países ocidentais, o DM é considerado uma das dez principais causas de morte, pelo fato de apresentar consequências letais ainda não possíveis de controlar, mesmo diante de avanços em seu controle clínico. Com relação à patogênese do DM, podem ser identificados quatro defeitos intrínsecos básicos (Stolar *et al.*, 2008): (i) resistência à insulina nos tecidos muscular e adiposo; (ii) redução da secreção de insulina; (iii) aumento da produção de glicose pelo fígado e (iv) redução dos níveis do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1).

Por se tratar de uma doença que afeta o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, possui como principal aspecto, a hiperglicemia, em virtude da resposta defeituosa ou deficiente à secreção de insulina (Bransome, 1992).

Além da hiperglicemia, apresenta como sintomas característicos: a sede e fome excessivas, fraqueza muscular e perda de peso, além da eliminação do excesso de glicose sanguínea pela urina (Robbins *et al.*, 1991; Shoelson, 1995; Berne *et al.*, 2000; Godoy, 2000; Said *et al.*, 2002). Os recursos financeiros envolvidos no tratamento, recuperação e manutenção de pacientes portadores dessa doença são altos para a sociedade.

O DM, quando não tratado, pode levar a múltiplas complicações a longo prazo como (American Diabetes Association, 2011): (i) retinopatia - com possíveis danos à visão; (ii) nefropatia - podendo levar à insuficiência renal; (iii) neuropatia periférica - com risco de ulcerações no pé e amputações.

Pacientes com DM têm risco aumentado de incidência de aterosclerose e doença arterial periférica, uma vez que o metabolismo lipídico está alterado (American Diabetes Association, 2011).

Depois que a doença já está instalada, o paciente perde, parcialmente, o poder de metabolizar os açúcares fornecidos pelos alimentos ingeridos. Como resultado, o açúcar que não é metabolizado acumula-se no sangue (hiperglicemia) e não se transforma em energia (Bennett, 1983; Lienhard *et al.*, 1992). Essa hiperglicemia tem como consequência a falta de produção de energia, dando origem aos sintomas clássicos (fraqueza, perda de peso, entre outros). Entretanto, sabe-se que o DM é bem mais complexo, pois a insulina é um modulador primário do equilíbrio metabólico (Nogueira, 2003; Silva *et al.*, 2003).

2.1.2.1.1. Sinalização insulínica e suas ações metabólicas

A insulina exerce importantes efeitos celulares metabólicos e mitogênicos mediados pelo seu receptor, que está presente na maioria dos tecidos de vertebrados (Kahn, 1985). O aumento da captação de glicose, mediado pela insulina, ocorre através do aumento da translocação de vesículas contendo GLUT4 do citoplasma para a membrana plasmática do adipócito e célula muscular esquelética. Além disso, a insulina promove aumento da fosforilação intracelular da glicose, aumentando a produção de glicose-6-fosfato. Esta é então convertida em glicogênio, para ser estocada no fígado e no músculo, pelo processo de glicogênese. A insulina inibe ainda a neoglicogênese hepática, processo este que aumenta a formação de glicose e sua posterior liberação na corrente sanguínea (Carvalho *et al.*, 2002). Todos esses mecanismos são importantes para a retirada de glicose da corrente sanguínea e entrada da mesma nas células, para posterior utilização como forma de energia.

A sinalização intracelular da insulina começa com a sua ligação a um receptor específico de membrana (IR), após sua alteração conformacional da molécula e autofosforilação, o receptor torna-se ativado (Carvalho *et al.*, 2002) (**Figura 5**). Fosforila na sequência vários substratos proteicos em tirosina. Dez substratos do receptor de insulina já foram identificados, dos quais quatro pertencem à família dos substratos do receptor de insulina denominada IRS (White, 1998). Uma das principais moléculas ativadas pelas proteínas IRS é a PI3K, importante na regulação da mitogênese, metabolismo de glicose, diferenciação celular e para o processo de translocação do GLUT4 (transportador de glicose). Outro grupo de proteínas, pertencentes à família de proteínas AKT (AKT1, AKT2 e AKT3), também chamadas de proteínas quinase B, é composta por proteínas quinase de serina/tirosina que desempenham importante papel na sinalização celular de mamíferos. A fosforilação da AKT, que ocorre pela ação da proteína PI3-K, resulta em várias ações intracelulares da insulina, como, por exemplo, o aumento do transporte de glicose através da estimulação de vesículas contendo GLUT4 do citoplasma para a membrana celular do músculo e tecido adiposo (Bryant *et al.*, 2002).

No fígado, a insulina é responsável por promover a oxidação da glicose (glicólise) e o seu armazenamento como glicogênio (glicogênese), além de inibir a neoglicogênese (síntese de glicose a partir de compostos que não são carboidratos, como aminoácidos, lactato e glicerol) e a glicogenólise (quebra de glicogênio realizada por retirada sucessiva

de moléculas de glicose), o que irá reduzir a produção hepática de glicose. Na neoglicogênese, a insulina inibe diretamente a transcrição de genes que codificam a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), enzima chave no controle desse processo. O hormônio também diminui a taxa de transcrição de genes que codificam as enzimas frutose-1,6-bifosfatase e a glicose-6-fosfatase responsáveis pela formação de glicose-6-fosfato que será posteriormente liberada na corrente sanguínea como glicose, e aumenta a transcrição de genes que codificam enzimas glicolíticas como a glicoquinase e a piruvato quinase, enzimas responsáveis pela oxidação da glicose para posterior utilização no Ciclo de Krebs (Pilks e Graner, 1992; Surtherland *et al.*, 1996) (**Figura 5**).

A ação da insulina sobre a glicogenólise é obtida por desfosforilação da enzima glicogênio sintase. Após estímulo com insulina, a AKT fosforila e inativa a enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), responsável por fosforilar a glicogênio sintase. Desse modo, ocorre diminuição da taxa de fosforilação desta, aumentando então a sua atividade (Cross *et al.*, 1995). A insulina também ativa a proteína fosfatase 1, por um processo dependente da PI3-K, que desfosforila a glicogênio sintase diretamente (Brady *et al.*, 1997).

Na célula muscular e no adipócito, a insulina é importante para promover a captação de glicose, sua utilização como fonte energética, bem como a estocagem do excedente, quer na forma de glicogênio, quer na forma de gordura (Baviloni *et al.*, 2010).

A insulina estimula, ainda, a lipogênese (síntese de ácidos graxos) no fígado e nos adipócitos e reduz a lipólise (quebra dos triglicerídeos) bem como aumenta a síntese e inibe a degradação proteica nos tecidos (Carvalheira *et al.*, 2002).

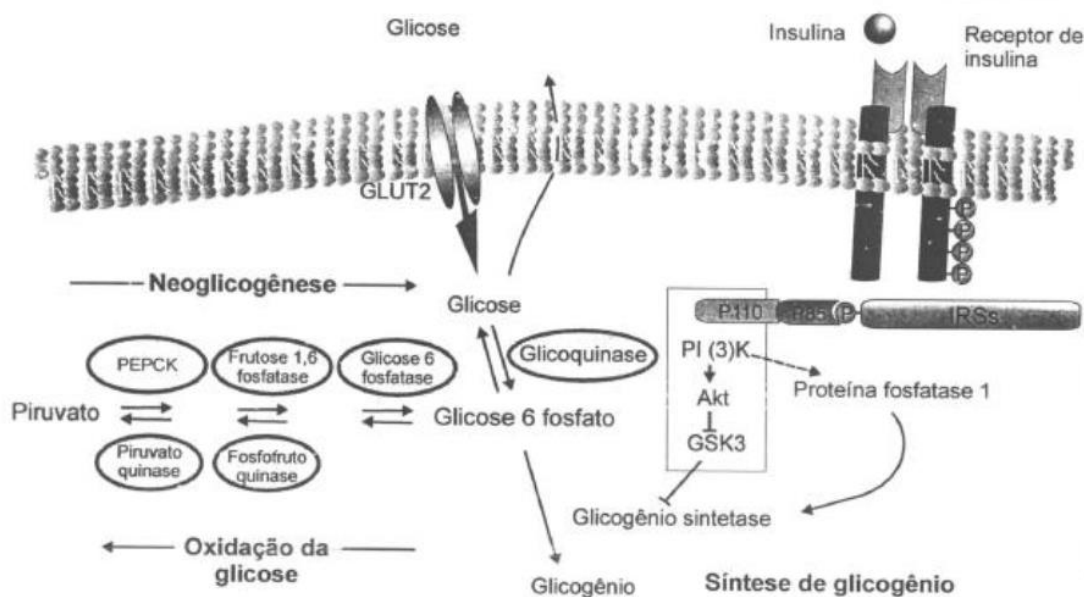


Figura 5. Regulação do metabolismo da glicose pelo fígado (Carvalho *et al.*, 2002). IRS – Receptor de insulina; PI3K - fosfatidilinositol 3-quinase; Akt – proteínas quinases; GSK3 – Glicogênio sintase quinase 3; GLUT-2 – Transportador de membrana; PEPCCK – Fosfoenolpiruvato carboxiquinase.

2.1.2.1.2 Resistência à Insulina e Diabetes tipo 2

A resistência à insulina geralmente precede o início do DM e se caracteriza pela redução da captação de glicose nos tecidos periféricos como o músculo e o tecido adiposo. Como mecanismo de compensação, há o aumento da secreção de insulina pelo pâncreas, levando a hiperinsulinemia. Quando a célula β não é mais capaz de prover maior secreção de insulina, surge a hiperglicemia. O aumento da produção de glicose pelo fígado resulta da resistência hepática à insulina e contribui especialmente com a hiperglicemia de jejum. A exposição crônica à glicose (glicotoxicidade) e a ácidos graxos livres (lipotoxicidade), bem como o aumento da demanda secretória de insulina são fatores que levam a perda da função das células β pancreáticas. Um outro fator na patogênese do DM está relacionado à redução nos níveis de GLP-1, hormônio intestinal secretado durante a alimentação e que aumenta a secreção de insulina. O GLP-1 suprime a produção de glucagon das células alfa pancreáticas e retarda o esvaziamento gástrico, o que reduz a hiperglicemia pós-prandial. A estratégia de tratamento ideal do DM deve ser direcionada a esses quatro defeitos intrínsecos para que o controle glicêmico seja alcançado (Gerich e Dailey, 2004; Todd e Bloom *et al.*, 2007; Stolar *et al.*, 2008).

Segundo Glass e Olefsky (2012), a resistência à insulina tem alcançado proporções endêmicas em todo o mundo, sendo a obesidade apontada como uma das causas mais comuns (Kahn *et al.*, 2006). A resistência à insulina é caracterizada pelo desequilíbrio do metabolismo da glicose, o qual pode levar a um aumento da produção de insulina, e/ou a diminuição da captação de glicose pelos tecidos dependentes de insulina e pode resultar no desenvolvimento do DM (Geloneze e Tambascia, 2006).

Segundo Tsai e colaboradores (2012), existem quatro principais hipóteses de como a hiperglicemia causa complicações no DM, dentre elas (Brownlee, 2001; Giacco e Brownlee, 2010; Johansen *et al.*, 2005): (i) o aumento da ativação da via dos polióis; (ii) o aumento da via da hexosamina, ativação das isoformas da proteína cinase C (PKC); (iii) o aumento da formação de produtos de glicação avançada (AGEs), pois os produtos gerados nestas vias contribuem para a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e (iv) o aumento do estresse oxidativo durante a hiperglicemia.

Alguns estudos já tem demonstrado a relação entre o acúmulo de gordura corporal e o desencadear da resistência à insulina. O aumento dos estoques de triacilglicerol intracelular em músculo e fígado está relacionado ao aumento na produção de ERO e redução na cascata de sinalização da insulina (Gual *et al.*, 2005; Wei *et al.*, 2008). Além disso, células β tem a atividade mitocondrial duas a três vezes maior que outra célula, devido a sensibilidade ao níveis de glicose sanguíneo, para que ocorra a secreção de insulina através da oxidação de glicose nas mitocôndrias, sendo assim são mais propensas a produção ERO (Donath *et al.*, 2013).

2.1.3 Hipertensão Arterial

A hipertensão é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento de acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência renal (Eluf Neto *et al.*, 1990; Malachias *et al.*, 2016). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como uma entidade clínica na qual o indivíduo apresenta níveis elevados de pressão arterial (PA) que conferem um significativo aumento do risco de eventos cardiovasculares e renais, muitos deles podendo ser prevenidos pelo tratamento precoce e adequado justificando uma programação terapêutica a curto e longo prazo (SBC/SBH/SBN, 2010).

O conceito atual de HAS adotado pelas VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial define a doença como uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis

elevados e sustentados de PA. Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rim e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas – acarretando em um aumento do risco de evento cardiovascular (fatal ou não fatal). A mortalidade pelas doenças cardiovasculares aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mm Hg. É uma doença altamente prevalente em nosso meio, atingindo cerca de 20% da população adulta com mais de 18 anos, chegando a alcançar índices de 50% nos idosos - estando entre as principais causas de morbidade e mortalidade em muitos países (Mion Jr. *et al.*, 2001; Malachias *et al.*, 2016). Apenas 50% dos pacientes são diagnosticados, sendo que destes, apenas 67% recebem tratamento e dos que recebem algum tratamento em torno de 20% estão controlados.

Por ser uma doença de origem multifatorial, pode envolver várias etiologias como predisposição genética, dieta desbalanceada, inatividade física, obesidade, fumo (Crackower, *et al.*, 2002; Kakar, *et al.*, 2006), dentre outros fatores. De acordo com Ku (2006), a PA pode ser modificada pela variação do volume de sangue ou da sua viscosidade, pela frequência cardíaca (batimentos cardíacos por minutos) e pela elasticidade dos vasos. Além disso, estímulos hormonais e nervosos que regulam a resistência sanguínea sofrem influência individual e ambiental (Zago e Zanenco, 2006).

A PA é definida pela força com a qual o coração bombeia o sangue através dos vasos, sendo determinada pelo volume de sangue que sai do coração (débito cardíaco) e a resistência vascular periférica obedecendo a seguinte equação:

$$\text{Pressão arterial (PA)} = \text{Débito cardíaco (DC)} \times \text{Resistência periférica (RP)}$$

De acordo com o Ministério da Saúde, em 1988 foram realizados os primeiros estudos no Brasil que demonstravam que a mortalidade por AVE era bastante alta, sendo que em 1985 ocorreram 73.205 óbitos por estas afecções (9,3% do total de óbitos). Para o mesmo ano, 7,9% dos óbitos foram devidos à doença isquêmica do coração (doença coronária). Em 2008 causou mortalidade no mundo em torno de 6 milhões de pessoas e em 2030 estima-se um aumento para aproximadamente 23 milhões) (MS, 2008).

As taxas de mortalidade apresentaram redução ao longo dos anos, com exceção das doenças hipertensivas (DH), que aumentaram entre 2002 e 2009 e mostrou tendência a redução desde 2010. As doenças cardiovasculares são ainda responsáveis por alta frequência de internações, com custos socioeconômicos elevados (Malachias *et al.*, 2016).

No Brasil, apesar da não haver pesquisas com representatividade e padronização adequadas, estima-se que a incidência média da HAS seja de 30% (SBC/SBH/SBN, 2010; Schmidt *et al.*, 2011, Malachias *et al.*, 2016).

O manual de cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, chama atenção para estudos americanos que mostram que a prevalência da HAS aumenta progressivamente com a idade em ambos os sexos. Os segmentos sociais mais pobres são os que possuem maior prevalência de hipertensão e também de complicações como acidentes vasculares. As regiões rurais apresentam menor prevalência de hipertensão em relação à metropolitana. O índice de prevalência de hipertensão varia numa mesma população de determinada origem conforme ocorrem migrações, portanto o ambiente é um importante fator determinante. A urbanização, os hábitos sociais e a atividade profissional são determinantes maiores. Pela natureza assintomática desta doença, a maioria da população hipertensa não é diagnosticada, até apresentar o seu primeiro evento cardiovascular (SBC/SBH/SBN, 2000; Malachias *et al.*, 2016).

Todos os mecanismos de controle da PA seja endógeno, ambiental ou medicamentoso, estarão atuando em fatores que interferem em um ou mais itens desta equação. Os mecanismos de regulação da PA podem ser modulados a curto, médio e longo prazo. Em curto prazo, esse controle é desempenhado pelos barorreceptores, quimiorreceptores e sistema nervoso central (SNC) onde a resposta pressórica é adaptada em segundos pela liberação dos neuro-hormônios que agem em receptores no sistema cardiovascular modificando as variáveis hemodinâmicas. Em médio prazo a resposta pode ser alterada em minutos, na qual a regulação ou modulação ocorrem principalmente por ação dos sistemas hormonais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema caliceína-cinina, vasopressina, o fator natriurético atrial e mediadores endoteliais. Os rins exercem o controle da PA em regulações de longo prazo e estão relacionados à volemia, podendo a pressão ser alteradas depois de horas ou dias (Guyton, 1991; SBC/SBH/SBN, 2000; Malachias *et al.*, 2016).

Uma das estratégias para minimizar esse número são os tratamentos não farmacológicos baseados na modificação do estilo de vida, associado ao tratamento medicamentoso (Tharkur, *et al.*, 2001).

Diversos agentes antihipertensivos são utilizados na clínica para o tratamento da hipertensão e suas complicações, como os diuréticos, os beta-bloqueadores, os bloqueadores de canais de cálcio, os inibidores da enzima conversora de angiotensina

(IECA), os bloqueadores de receptor da angiotensina II, os antagonistas da aldosterona e os inibidores de renina (Rang e Dale, 2007). Apesar de existir esta ampla gama de excelentes agentes antihipertensivos disponíveis para o tratamento da hipertensão nos dias atuais, problemas cardiovasculares relacionados à hipertensão continuam a afetar milhares de pessoas. Além disso, muitas drogas apresentam custo elevado e não estão disponíveis para os segmentos mais pobres da sociedade assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (La Morena *et al.*, 2010).

Do ponto de vista fisiopatológico, a hipertensão é uma doença que envolve mudanças persistentes em pelo menos uma das variáveis hemodinâmicas (débito cardíaco, rigidez arterial, ou resistência periférica) que determinam a mensuração da PA. Cada uma dessas variáveis tem um potencial alvo terapêutico, e é provável que alterações nestas variáveis também contribuam para a heterogeneidade da resposta farmacológica dos pacientes com hipertensão. Além disso, os tratamentos adotam estratégias que visam não só focar na redução da PA, mas também em normalizar a estrutura e função vascular (Bonesi *et al.*, 2010).

Outro objetivo terapêutico, é tentar minimizar os fatores de risco para HAS. Há alguns fatores ditos “inevitáveis” como idade, gênero, etnia e genética (histórico familiar). A idade do paciente possui uma relação direta e linear para o aumento da PA. Já a prevalência de HAS nos homens de até 50 anos é mais elevada em relação às mulheres, mas após essa idade, as mulheres possuem uma maior prevalência. Já as pessoas negras possuem maior chance de desenvolver a HAS do que os ditos brancos. Entretanto, existem os fatores determinantes ditos “evitáveis” como obesidade, sedentarismo, ingestão de sal e álcool, e fatores socioeconômicos (SBC/SBH/SBN, 2010). Já o fator socioeconômico é complexo e difícil de ser estabelecido, mas se sabe que indivíduos com menor escolaridade possuem maior prevalência de HAS. Diante desses fatores, as VII Diretrizes Brasileiras de Cardiologia de Hipertensão preconizam um tratamento multiprofissional, a fim de abordar cada fator determinante seguindo práticas clínicas atuais e padronizadas, para que seja identificada a redução da PA como prioridade no tratamento de pessoas com hipertensão (Lonn, 2004; Malachis *et al.*, 2016).

2.1.3.1 Fatores reguladores da pressão arterial

2.1.3.1.1 Sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) possui neurônios simpáticos e parassimpáticos que influenciam na (PA) (Guyton e Hall, 2006). Esses neurônios dividem-se em aferentes e eferentes que ligam o sistema nervoso central (SNC) aos órgãos viscerais. O controle neural da circulação ocorre via neurônios parassimpáticos que inervam o coração, já a via simpática são os neurônios eferentes que irão inervar os vasos sanguíneos, o coração, os rins e as adrenais. (Guyenet, 2006).

A ação do SNA deve-se à presença de proteínas específicas (receptores) de membrana nas células alvo. Os neurônios podem ser diferenciados bioquimicamente de acordo com os diferentes neurotransmissores sinápticos que secretam (Siqueira-Batista e Quintas, 1994). Os receptores de membrana do SNA simpático conhecidos como adrenérgicos se subdividem em receptores: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 adrenérgicos. Sob ação dos neurotransmissores adrenalina e noradrenalina geram (uma reação) um estado denominado de “luta ou fuga” no corpo humano. No coração, possibilita o aumento da frequência e da força contrátil cardíaca; nos vasos sanguíneos, promove constrições, e dilatações; já no rim, terá uma elevação na produção de renina resultando na elevação da PA. Já no SNA parassimpático, os receptores são denominados muscarínicos e nicotínicos. O neurotransmissor para esses receptores é a acetilcolina (Ach) que age nos receptores M1, M2 e M3, principalmente, possibilitando uma redução na frequência cardíaca e diminuição da PA, e também promovendo ação endotelial estimulando a liberação de NO (Lüllmann, 2010).

A variação da PA ocasionada por mudanças emocionais e comportamentais estão relacionadas às estruturas límbicas e corticais do cérebro, responsáveis pelas rápidas mudanças no sistema circulatório, conseqüentemente alterando a PA (Guyenet, 2006).

2.1.3.1.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um dos principais mecanismos de ação regulatória intermediária da PA. Este sistema tem função vasoconstritora ativada quando a diminuição da pressão sanguínea reduz o fluxo sanguíneo nos rins abaixo do normal. Neste estado ocorre a secreção de renina pelas células

justaglomerulares renais. A renina é uma enzima glicoproteica que catalisa a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, esta, por sua vez, é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (**Figura 6**). Está bem estabelecido que os componentes do SRA estão presentes em diversos tecidos (rins, cérebro, adrenais, ovários e outros) e que estes sejam localmente produzidos.

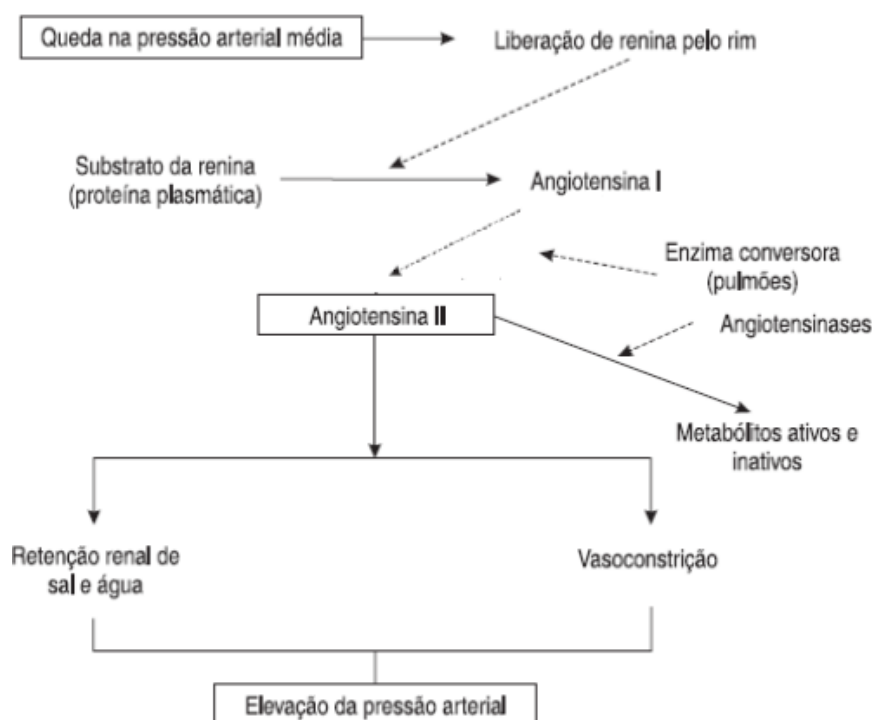


Figura 6. Representação simplificada do Sistema Renina-Angiotensina (SBC/SBH/SBN, 2000)

Estão descritas vias alternativas na síntese da angiotensina II sendo a enzima quinase a mais importante e esta realiza a conversão da angiotensina I em angiotensina II quando ocorre inibição da ECA por drogas. A angiotensina II é o principal peptídeo efetor do SRA, sendo conhecido pelas suas ações sobre o controle da pressão sanguínea, equilíbrio de eletrólitos e água. A angiotensina II atua sobre dois subtipos de receptores AT_1 e AT_2 (Gasparo *et al.*, 2000; Duke *et al.*, 2005).

O papel dos receptores AT_2 , induz efeitos vasodilatadores, sendo oposto aos efeitos vasoconstritores que são desencadeados pela ativação dos receptores AT_1 (Duke *et al.*, 2005). A angiotensina II causa vasoconstrição nos vasos sanguíneos, portanto atua mais em AT_1 que em AT_2 , conseqüentemente restabelece os níveis pressóricos normais (Guyton, 1991; Opie, 1998; Crackower *et al.*, 2002).

Opie (1998) propõe que a liberação de renina pelas células justaglomerulares ocorre em resposta a três estímulos principais: (i) aumento da estimulação dos receptores β 1-adrenérgicos; (ii) redução da PA renal e (iii) diminuição na reabsorção tubular de sódio (Na^+).

A liberação de renina é inibida pela angiotensina II através de um mecanismo de feedback negativo. Ela também estimula a liberação do hormônio aldosterona do córtex da adrenal, que aumenta a reabsorção de Na^+ nos rins e diminui a liberação de renina.

2.1.3.1.3 Cininas

As cininas são polipeptídios farmacologicamente ativos que são liberados em tecidos e fluidos corporais como o resultado de ações enzimáticas de calicreínas e cininogênios. A família das cininas inclui as bradicininas, calidinas e metionil-lisil-bradicininas. Calidina e metionil-lisil-bradicinina são convertidas em bradicinina por aminopeptidases presentes no plasma e urina. A bradicinina (BK) é rapidamente inativada por cininases circulantes (Leeb-Lundberg *et al.*, 2005), sendo conhecidas as cininases I, cininases II (enzima conversora de angiotensina) e encefalinases. As cininas exercem suas ações farmacológicas através da ativação de dois tipos de receptores metabotrópicos, B1 e B2. O receptor B1 raramente é expresso em tecidos normais, mas parece ser superexpresso em estados inflamatórios com lesão tecidual onde sua ativação pode gerar estimulação do músculo liso, aumento da proliferação celular, e síntese de colágeno. Já o receptor B2 é expresso normalmente em algumas células, onde sua ativação pode gerar a liberação de NO e prostaciclina, ambas promovendo potente vasodilatação e redução da PA (Sharma, 2009).

2.1.3.1.4 Hormônio antidiurético (ADH) ou vasopressina

O ADH é um hormônio neurohipofisário envolvido em vários processos fisiológicos, como regulação dos fluidos corporais, do tônus vascular e da contratilidade cardiovascular. Sua ativação ocorre com o aumento da osmolaridade plasmática – principalmente ao Na^+ e redução da pressão intravascular, detectada no aparelho justaglomerular renal. Atua aumentando a reabsorção de água pelos túbulos renais, sem

interferir na eliminação de Na^+ , o que contribui para a elevação da sobrecarga sanguínea e, conseqüentemente, aumento da PA (Lee *et al.*, 2003; Guyton e Hall, 2006).

2.1.3.1.5 Endotélio vascular

O endotélio vascular tem importante papel na regulação da fisiologia circulatória principalmente na microcirculação (Viridis *et al.*, 2010), relacionando-se com a manutenção do controle do tônus vascular através da liberação de substâncias vasodilatadoras e de fatores constritores. A liberação de mediadores vasorrelaxantes pode ser estimulada por substâncias endógenas, por exemplo, a Ach e a BK, ou ainda por estímulos mecânicos, como a tensão de cisalhamento (“shear stress”), um estresse hemodinâmico, havendo então a liberação de NO, prostaciclina (PGI_2) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), os quais atuam sobre a camada muscular e relaxam os vasos. Este aumento no diâmetro dos vasos provoca a redução proporcional da resistência periférica total e da PA (Boo e Jo, 2003).

2.1.3.1.6 Óxido nítrico (NO)

O NO é considerado o principal mediador vasorrelaxante, sendo sintetizado a partir do oxigênio molecular e da L-arginina, por um grupo de enzimas conhecidas como óxido nítrico sintases (NOS). Existem pelo menos três isoformas de NOS, originadas de um gene distinto, sendo elas: a nNOS ou NOS-1 (neuronal – encontradas em altos níveis nos neurônios, bem como tecidos neuronais), a iNOS ou NOS-2 (induzida - expressão pode ser induzida após ativação de células como o músculo liso, macrófago e célula endotelial, por estímulos inflamatórios assim como pela NOS-3), e eNOS ou NOS-3 (endotelial – derivada do endotélio) (Furchgott e Zawadzki, 1980).

O mecanismo de síntese deste gás inicia-se com a ligação de um agonista, como a Ach, BK e histamina, a um receptor específico localizado na membrana das células endoteliais (Viridis, 2010) e acoplados à proteína G na membrana plasmática, e por estímulos físicos (estresse de cisalhamento). Esses estímulos induzem ativação da fosfolipase C (PLC), por intermédio de uma proteína G. A PLC, uma vez ativada, promove a hidrólise dos fosfolípídeos fosfatidil-inositol-bifosfato (PIP_2) presentes na membrana celular, originando o inositol 1, 4, 5, trifosfato (IP_3) e o diacilglicerol (DAG) (Griffith *et*

al., 1984). O IP₃ age nos estoques intracelulares de Ca⁺² induzindo a liberação deste íon, o qual, ligado à calmodulina, estimula a NOS, dando início à síntese do NO (Moncada *et al.*, 1989).

O NO, depois de sintetizado, difunde-se para a camada muscular lisa do vaso causando a estimulação da guanilato ciclase solúvel ou citosólica (GCs), provavelmente por se ligar ao grupo heme dessa enzima (Stone e Marletta, 1995). A GCs, principal enzima responsável pela conversão enzimática de guanosina-5'-trifosfato (GTP) para guanosina-cíclica-3',5'-monofosfato (cGMP), ao ser ativada gera um aumento da concentração citosólica do GMPc. Este nucleotídeo ativa a proteína quinase G (PKG) que, dentre outras funções, parece fosforilar a quinase da cadeia leve da miosina (MLCK) tornando-a inativa e provocando um relaxamento. Uma segunda via de ação da PKG é a ativação de canais de potássio (K⁺), ocasionando hiperpolarização e consequente relaxamento vascular. A exemplo da Ach, diversos agonistas provocam vasodilatação através da ativação da via L-arginina-óxido nítrico, como a histamina, a serotonina, a bradicinina, prostaglandinas e a substância P (Furchgott, 1983).

2.1.3.1.7 Prostaglandinas

As prostaglandinas são compostos que apresentam complexa estrutura de cadeia cíclica. Existem vários tipos diferentes prostaglandinas, das quais as que têm maior importância para o sistema cardiovascular são as prostaciclina (vasodilatadoras) (Opie, 1998). A prostaciclina (PGI₂) é um potente inibidor endógeno da agregação plaquetária com potente efeito vasodilatador, além de ser considerada como um antagonista fisiológico do tromboxano A₂ (TXA₂). O tromboxano além de apresentar propriedades vasoconstritoras, favorece a agregação plaquetária. Dessa forma o equilíbrio entre a produção de TXA₂ e PGI₂ é crucial para a homeostasia do sistema cardiovascular, pois um desequilíbrio pode favorecer doenças cardiovasculares como hipertensão, aterosclerose ou infarto do miocárdio (Leval *et al.*, 2004).

2.1.3.1.8 Controle renal da pressão arterial

O controle da PA em longo prazo é feito principalmente pelos rins, através de dois mecanismos: o hemodinâmico e o hormonal. Hemodinamicamente quando a pressão

arterial é aumentada acima de valores normais (sistólica >140 mm Hg e diastólica > 90 mm Hg), os rins passam a excretar mais água e sal, isso reduz a volemia e faz com que o coração bombeie menos sangue levando à queda da PA. Reciprocamente quando a pressão diminui abaixo do valor normal (sistólica < 120 mmHg e diastólica < 80 mmHg) há um aumento no balanço entre fluídos que entram e saem, aumentando assim as concentrações dos líquidos e eletrólitos corporais e, conseqüentemente a PA (Guyton, 1991; MS, 2015).

Os rins apresentam um papel extremamente importante no controle da PA, iniciando com o processo de formação de urina, que começa com a filtração glomerular de cerca de 25% do plasma que atinge o rim. Um ultrafiltrado é coletado para o interior dos túbulos renais, sendo que a formação é dependente de propriedades glomerulares como coeficiente de permeabilidade, área filtrante, diferença de pressão hidrostática entre capilar glomerular e cápsula de Bowman e da pressão oncótica intracapilar. Assim, qualquer fator que afete alguma dessas propriedades irá interferir na filtração glomerular e, conseqüentemente, na produção de urina. Entre esses fatores incluem-se alteração na perfusão renal, alteração morfológica do glomérulo, redução da massa renal, isquemia renal, *feedback* justaglomerular, agentes diuréticos, hormônios, hiperfiltração após administração de substâncias osmoticamente ativa, entre outros (Fleck, 1999).

O controle hormonal é realizado por uma série de agentes produzidos no organismo que interferem no processo de formação de urina por atuarem tanto na regulação da filtração glomerular, como no transporte de eletrólitos e água ao longo dos túbulos renais. Dentre outras funções, o ADH é fundamental na manutenção da osmolaridade plasmática e homeostase dos líquidos corporais. Um aumento na osmolaridade plasmática ou redução do volume circulatório efetivo estimula a secreção de ADH, pela hipófise posterior, levando a um aumento na reabsorção de água e concentração da urina pelos rins normalizando a osmolaridade plasmática e o volume extracelular (Verbalis, 2003).

O ADH atua com a ativação de vários receptores acoplados à proteína G, os quais são classificados, de acordo com sua localização nos tecidos do organismo, em receptores V1, V2 e V3.

Os receptores V₁ estão localizados nas células do músculo liso vascular nas circulações sistêmica, esplâncnica, renal e coronária. A ativação dos receptores V₁ resulta em concentrações elevadas de Ca⁺² intracelular, contração do músculo liso e vasoconstrição.

O ducto coletor é o principal alvo de ação desse hormônio no rim, onde o ADH se liga a receptores V2 presentes na membrana basolateral das células principais do ducto coletor, para produzir seu efeito antidiurético (Inoue *et al.*, 2001). A hipertensão arterial interage com os rins, e muitas vezes, torna-se difícil de determinar se o rim está originando o aumento de PA ou sendo modulado por alterações induzidas pela hipertensão. A necessidade de maior pressão de perfusão renal para excretar a carga de sal e água aumentada, devido a algum defeito renal desconhecido, tornaria alguns indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento de hipertensão. Assim, o fluido acumularia-se no corpo, até que a pressão arterial aumentasse o suficiente para balancear a excreção com a ingestão de líquidos. A elevação da PA sistêmica aumentaria o fluxo sanguíneo para virtualmente todos os tecidos do corpo (Praxedes, 1992).

2.1.3.1.9 Endotelinas

A endotelina-1 (ET-1) é um vasoconstritor secretado pelas células endoteliais e que atua contrabalançando as ações do NO. A ET-1 contribui para o tônus vascular e regula a proliferação por ativação dos receptores ETA e ETB (receptores de endotelina). Fatores de risco, como estresse hemodinâmico, ou estímulos por trombina, epinefrina, angiotensina II, fatores de crescimento, citocinas, ou, ainda, mediadores como: o NO, cGMP e prostaciclina - reduzem a liberação endógena de ET-1 (Carvalho *et al.*, 2006).

A disfunção endotelial é um dos fenômenos precoces das anormalidades vasculares. Alteração na função endotelial pode resultar de diminuição absoluta ou relativa da biodisponibilidade do NO, bem como de aumento de síntese de ET-1, por consequência sua liberação e atividade. O desbalanço na produção de agentes vasodilatadores e vasoconstritores pode contribuir para o início das desordens hemodinâmicas. A desregulação da endotelina é importante na patogênese de vários distúrbios cardiovasculares, entre eles a hipertensão. Os receptores ETA e ETB tornaram-se alvos atrativos para intervenção terapêutica em distúrbios associados a níveis elevados de ET-1, uma vez que antagonista de receptores da ET podem ser agentes que modifiquem a doença por preservar a integridade endotelial quando o sistema endotelina está ativado (Póvoa, 2007)

2.1.3.2 Diuréticos utilizados no controle da hipertensão arterial

Conforme abordado anteriormente, os rins são fundamentais no equilíbrio do volume, composição e homeostase dos fluidos corpóreos (Thomson e Blantz, 2008). Portanto, drogas que atuam nestes mecanismos de controle são de fundamental importância no tratamento das moléstias cardiovasculares (Carter, 2012).

Os diuréticos são classes de fármacos importantes para tratamento de várias doenças como hipertensão, glaucoma, estados edematosos (Salveti e Ghiadoni, 2006). Para o tratamento da hipertensão, os diuréticos têm sido utilizados há mais de 30 anos e alguns foram desenvolvidos a partir da observação empírica que a dieta pobre em Na^+ melhoraria os estados hipertensivos e outros pela descoberta ao acaso sobre as sulfas induziriam aumento da excreção urinária (Cervoni e Chan, 2000).

Estes fármacos atuam aumentando a secreção de água e na maioria das vezes de Na^+ . A reabsorção do Na^+ ao longo dos néfrons é de aproximadamente 65% no túbulo proximal, 25% na alça de Henle, 8% a 9% no túbulo distal e o restante no ducto coletor. Não existe um sistema de classificação compreensível e lógico para a classificação efetiva das drogas diuréticas existentes (Cervoni e Chan, 2000).

Em geral, são classificados como (Silva, 2002; Rang e Dale, 2007; Goodman e Gilman, 2010): (i) Agentes que influenciam a Hemodinâmica renal; (ii) Inibidores de anidrase carbônica; (iii) Diuréticos Osmóticos; (iv) Inibidores da co-transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ ou diuréticos de alça; (v) Inibidores do co-transportador Na^+/Cl^- ou diuréticos tiazídicos; (vi) Inibidores de canais de sódio luminal (Diuréticos poupadores de K^+); (vii) Antagonistas de receptores mineralocorticóides ou antagonista de aldosterona e (viii) Outros fármacos que interferem com a função renal.

2.2 USO DE PLANTAS MEDICINAIS E SUAS MOLÉCULAS BIOATIVAS

O Brasil inclui-se entre os países de maior biodiversidade mundial, com mais de 100 mil espécies de plantas superiores distribuídas em diversos biomas. Juntamente com a diversidade de recursos naturais, o Brasil também possui significativa diversidade de etnias e culturas que influenciam nossos hábitos cotidianos, em especial no que diz respeito ao conhecimento e uso das plantas medicinais (Dias Souza *et al.*, 2013).

As formas alternativas de tratamento fazem parte do histórico da humanidade, principalmente, quando falamos da utilização de produtos naturais e são de grande importância tanto nos aspectos medicinais quanto culturais (Rezende e Cocco, 2002; Formiga *et al.*, 2013).

O conhecimento popular direciona os estudos para a inovação etnofarmacológica, (Cordel, 1995; Accorsi, 2000; Hamilton, 2003) visto que a utilização de medicamentos fitoterápicos vem crescendo de forma significativa. Considerando o alto custo da maioria dos tratamentos, a diversidade e potencialidade vegetal representa fonte importante para o desenvolvimento de novas drogas (França, 1999; Rates, 2001).

Com o passar dos anos a medicina popular ganhou espaço no estudo e no tratamento das doenças. Constantes esforços dos pesquisadores têm sido observados a fim de que as plantas medicinais estejam cada vez mais envolvidas com os tratamentos oferecidos a população, com o potencial de apresentar melhor efeito terapêutico com menor número de efeitos colaterais e adversos (Silvello, 2010).

A busca por novos ativos farmacológicos obtidos em plantas tem resultado em um aumento considerável no número de moléculas bioativas com grande potencial terapêutico. Apesar de apenas no final do século XVIII terem sido iniciados os estudos para isolamento e determinação de suas estruturas, observou-se que estes novos conhecimentos aliados ao estudo da fisiologia, possibilitaram um melhor entendimento sobre sua atuação no organismo (Cunha, 2008; Silva *et al.*, 2013).

Sabe-se que 50% dos medicamentos consumidos são de origem sintética, enquanto aproximadamente 25% são de origem vegetal, estes provenientes de apenas 90 espécies vegetais industrializadas (Foglio *et al.*, 2006). No Brasil, apenas 20% da população é responsável por 63% do consumo dos medicamentos alopáticos, enquanto que os outros 37%, tem como única fonte de recursos terapêuticos os medicamentos de origem

natural, principalmente as plantas medicinais (Cordel, 1995; Calixto, 2003, Clarke *et al.*, 2013).

Os estudos com plantas medicinais iniciam-se com pesquisas sobre hábitos da medicina tradicional e popular, seguida da análise fitoquímica, isolamento de substâncias biologicamente ativas, purificação e então a identificação de seus princípios ativos juntamente com a farmacologia dos extratos e constituintes químicos isolados. Só assim, e quando de interesse para a medicina, a planta é formulada e industrializada para a produção de fitoterápicos (Maciel *et al.*, 2002).

A produção de um medicamento de origem vegetal é caracterizada pela interação multiprofissional que acompanha a produção desde o plantio até o isolamento e/ou produção sintética dos compostos ativos isolados. O resultado, sempre que economicamente viável, busca a obtenção de medicamentos mais estáveis, eficazes e com menos efeitos adversos (Nakazawa, 1999; Simões e Schenkel, 2002).

Mesmo com todos os procedimentos, novas descobertas e investigações realizadas, apenas uma pequena parte do trabalho necessário na descoberta de novas plantas foi feito e um grande número de espécies, novos ativos e novas moléculas ainda devem ser estudados a fim de que se obtenham novos compostos farmacologicamente ativos. O Brasil possui 10% da flora mundial, da qual apenas 1% das suas espécies vegetais foram analisadas quanto à sua composição química e farmacológica (Cunha, 2008).

Estudos *in vivo* e *in vitro* são recomendados para as plantas utilizadas na medicina popular, a fim de elucidar seus componentes bioativos, suas estruturas, seus mecanismos de ação, sua posologia e reais indicações farmacológicas para que possam funcionar como coadjuvantes ou como forma alternativa para o tratamento alopático de referência (Cruz, 2013).

Quando consumimos os vegetais como fonte de alimento, ingerimos macro e micronutrientes, e também seus componentes químicos bioativos, dos quais o metabolismo humano também é dependente. Algumas substâncias presentes na grande maioria desses alimentos de origem vegetal exercem potente atividade biológica, já comprovada por vários estudos. Tais substâncias são chamadas de metabólitos secundários ou fitoquímicos e podem desempenhar diversas ações em benefício da saúde humana (Badimom *et al.*, 2010; Xia e Weng, 2010; Bastos *et al.*, 2009).

As substâncias bioativas são provenientes do metabolismo secundário de plantas as quais, entre outras ações, utilizam estas substâncias para se defender de microorganismos patogênicos, insetos e para atrair agentes polinizadores (Garcia e Carril, 2009). As substâncias químicas presentes nas plantas podem ser divididas em classes químicas (Garcia e Carril, 2009; Simões *et al.*, 1999): (i) Terpenos (carotenoides, esteroides, triterpenos livres e óleos essenciais), (ii) Substâncias fenólicas (flavonoides, lignina, ácidos orgânicos e taninos), (iii) Substâncias glicosídicas (saponinas, glicosídeos cardiotônicos, glicosídeos cianogênicos e glicosinolatos) e (iv) Alcaloides.

A associação entre estrutura química e efeitos biológicos pode ser muitas vezes estabelecida. A maioria das plantas contém apenas alguns destes constituintes e, muitas vezes, plantas taxonomicamente relacionadas contém substâncias semelhantes (Lampe, 2003). O esquema da biossíntese das substâncias bioativas está apresentado a seguir (**Figura 7**).

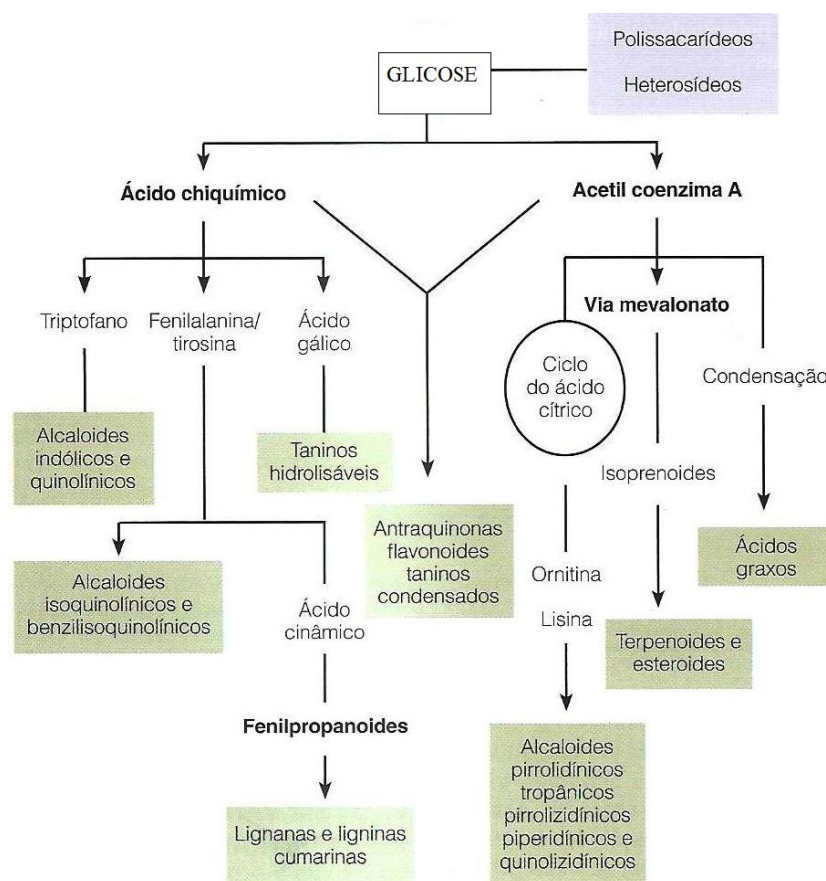


Figura 7. Esquema da biossíntese das substâncias bioativas (Saad *et al.*, 2009).

As plantas medicinais que contêm estes constituintes são utilizadas na terapêutica humana, sendo de grande importância para a disseminação do conhecimento humano que

há milhares de anos é passado de geração em geração. Na antiga Grécia, as plantas e seu valor terapêutico e tóxico já eram muito conhecidos. Hipócrates (460-377 a.c) reuniu os conhecimentos médicos de seu tempo em um conjunto de tratados, no qual para cada enfermidade foi descrito um remédio proveniente de um vegetal e seu tratamento correspondente. Naquela época, já se acreditava que o tratamento para várias doenças poderia ser feito por meio da alimentação adequada (Nogueira *et al.*, 2009).

São várias as ações biológicas exercidas pelas diferentes classes de substâncias bioativas, incluindo atividade quimiopreventiva, antioxidante, hipolipidêmica, anti-inflamatória e antibacteriana (Talhok *et al.*, 2007; Padilha e Pinheiro, 2004; Liu *et al.*, 2010). Para o tratamento de diversas doenças, das quais a maioria estão relacionadas ao estresse metabólico, incluindo as DCNT como a obesidade, merecem atenção as substâncias bioativas com ação antioxidante e anti-inflamatória (Kumar *et al.*, 2011; Hirai *et al.*, 2010).

A capacidade de algumas substâncias naturais em regular a produção de citocinas e sequestrar radicais livres podem explicar, pelo menos em parte, a correlação entre sua ingestão com a redução do risco de doenças (Badimon *et al.*, 2010; Chuang *et al.*, 2010; Cefalu *et al.*, 2008). Outro possível mecanismo para esta correlação refere-se à modulação gênica, que interfere em diferentes processos intracelulares envolvidos na resposta inflamatória e na defesa contra o estresse oxidativo (Goto *et al.*, 2010; Seymour *et al.*, 2009; Joyal, 2004). As atividades antioxidante e anti-inflamatória de substâncias bioativas, incluindo os flavonoides e os ácidos fenólicos, já foram confirmadas em vários estudos (Chuang *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2010; Talhok *et al.*, 2007; Dembinskaciec *et al.*, 2008; Soares *et al.*, 2002). O potencial efeito anti-inflamatório de alguns óleos essenciais e alcaloides, incluindo a capsaicina e piperina, na obesidade e suas complicações metabólicas também vêm sendo evidenciado por alguns autores (Chueh e Lin, 2012; Souto *et al.*, 2011; Chung *et al.*, 2010).

Ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados, presentes em quantidades significativas em alguns frutos e sementes, são também importantes moduladores do processo inflamatório em animais. Sugere-se que os ácidos graxos oléico, linoléico e linolênico apresentam potencial efeito benéfico nas alterações metabólicas associadas à obesidade, quando ingeridos na proporção adequada (Bressan *et al.*, 2009; Geraldo e Alfenas, 2008).

2.2.1 Substâncias fenólicas: flavonoides e ácidos fenólicos

As substâncias fenólicas são originadas do metabolismo secundário das plantas, sendo essenciais para o seu crescimento e reprodução. Nas plantas, os flavonoides desempenham funções importantes, incluindo pigmentação, proteção contra raios ultravioleta, inibição da ação de certas enzimas e propriedade antioxidante (Garcia e Carril, 2009; Manach *et al.*, 2004).

As estruturas dos fenóis presentes nos vegetais variam desde estruturas simples, contendo um anel benzeno, até outras mais complexas como os taninos, cumarinas e flavonoides. Quimicamente, os fenólicos são definidos como substâncias que possuem anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos (Naczk e Shahidi, 2004; Soares, 2002).

Os maiores grupos de fenólicos encontrados nos vegetais são representados pelos flavonoides e ácidos fenólicos. A estrutura química dos flavonoides possui um núcleo característico formado por 15 carbonos (C6-C3-C6) e dois anéis aromáticos (A e B) unidos por três carbonos que formam um anel heterocíclico C (**Figura 8**) (Angelo e Jorge, 2007).

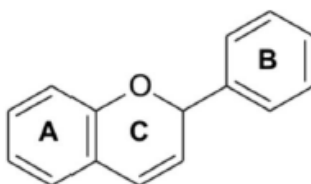


Figura 8. Estrutura química dos flavonoides. *A e B*, anéis aromáticos; *C*, anel heterocíclico (Adaptado de Angelo e Jorge, 2007).

Variações em substituição do anel C resultam em importantes classes de flavonoides, como flavonois, flavonas, flavanonas, flavanois (ou catequinas), isoflavonas e antocianidinas (Angelo e Jorge, 2007). No grupo das flavonas encontra-se a quercetina, um dos flavonoides mais encontrados na dieta rica em vegetais (Mink *et al.*, 2007).

No organismo, os efeitos biológicos dos flavonoides são principalmente atribuídos à sua capacidade antioxidante, conferida pela sua estrutura química. Dentre os mecanismos antioxidantes, destaca-se a sua capacidade de remoção de ERO, inibição da peroxidação lipídica de ácidos graxos insaturados ou de fosfolipídios de membrana, capacidade de

quelar metais de transição e de aumentar a ação de enzimas antioxidantes, entre outros (Erden e Kahraman, 2000; Pietta, 2000).

É também atribuída aos flavonoides atividade anti-inflamatória, devido à capacidade destes constituintes em inibirem a ativação do fator de transcrição NF- κ B (Gàrcia-Lafuente *et al.*, 2009). Os efeitos benéficos dos flavonoides têm sido também estudados em relação ao DM, através da capacidade destas substâncias em melhorar os níveis sanguíneos de glicose ou melhorar a tolerância à glicose, comprovando sua ação hipoglicemiante dos mais diversos mecanismos de ação (Ong e Khoo, 2000; Da Silva e Cechinel Filho, 2002; Silva *et al.*, 2002; De Sousa *et al.*, 2004; Zanatta *et al.*, 2007). Além disso, os flavonoides podem estimular a absorção de glicose nos tecidos periféricos e agir como secretagogos ou miméticos da ação da insulina. Porém, o mecanismo de ação destas substâncias ainda não foi completamente estabelecido (Gàrcia-Lafuente *et al.*, 2009; Cazarolli *et al.*, 2008).

Os animais e seres humanos obtêm bioflavonoides através da dieta (Harborne e Williams, 2000). Estes podem ser absorvidos tanto pelo estômago como pelo intestino através do transporte passivo pelas membranas. Trabalhos mostram que alguns heterosídeos de flavonoides podem ser absorvidos intactos no intestino através do transporte de glicose dependente de Na⁺ (SGLT-1) (Hollman *et al.*, 1995; Chang *et al.*, 2005; Gee *et al.*, 2000). Antes de serem absorvidos, os flavonoides são clivados por enzimas específicas, como a lactase florizina hidrolase (LPH) que catalisa a hidrólise no lúmen, e as glicosidases citosólicas que atuam de acordo com a posição e estrutura do açúcar (Cazarolli *et al.*, 2008).

Há grande interesse nas aplicações terapêuticas de flavonoides para o tratamento e prevenção de doenças, sendo que uma variedade de propriedades biológicas já foi relatada, incluindo a capacidade antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral, antiviral e antibacteriana, assim como efeito citoprotetor direto sobre o sistema vascular, pâncreas e fígado (Cazarolli *et al.*, 2008).

Com relação aos flavonoides C-glicosídeos, além da atividade hipoglicemiante, trabalhos demonstraram propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, as quais estão diretamente relacionadas com o DM e suas complicações (Andrade-Cetto e Wiedenfel, 2001; Kupelli *et al.*, 2004; Hasegawa *et al.*, 2008; Shibano *et al.*, 2008).

Os ácidos fenólicos caracterizam-se por terem um anel benzênico, um grupamento carboxílico e um ou mais grupamentos de HO[•] e/ou metoxila na molécula. Eles conferem

propriedades antioxidantes para os vegetais (Soares, 2002). Os ácidos fenólicos mais comuns são os derivados do ácido hidroxicinâmico que são compostos aromáticos com três carbonos que formam uma cadeia lateral (C6–C3), sendo o ácido cafeico (**Figura 9**) um dos mais comuns (Bravo, 1998; Garambone e Rosa, 2007).

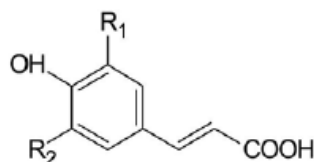


Figura 9. Estrutura química dos ácidos fenólicos. Ácido cafeico: R1 = OH, R2 = H (Adaptado de Angelo e Jorge, 2006).

O ácido cafeico está presente nos alimentos, principalmente na forma de ácido clorogênico, que é um éster do ácido quínico com o ácido cafeico. Na alimentação, o café, frutas cítricas, berinjela e alcachofra são as principais fontes de ácido clorogênico e estudos epidemiológicos têm sugerido a associação entre o consumo destes alimentos e a prevenção de doenças (Garambone e Rosa, 2007; Olthof *et al.*, 2001).

Como é característico de substâncias fenólicas, o ácido clorogênico apresenta atividade antioxidante e alguns estudos têm demonstrado potencial efeito anticarcinogênico, hipolipidêmico e no aumento da sensibilidade à insulina (Sotillo e Hadley, 2002; Olthof *et al.*, 2001; Kasai *et al.*, 2000).

2.2.2 Derivados terpênicos: saponinas

Os terpenos são substâncias que possuem como unidade básica a molécula de isopreno $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH}=\text{CH}_2$ e podem ser subdivididos segundo o número de unidades isoprênicas que possuem: monoterpenos (2 unidades), sesquiterpenos (3 unidades), diterpenos (4 unidades), sesterpenos (5 unidades), triterpenos e esteróides (6 unidades) e tetraterpenos ou carotenoides (8 unidades) (Saad *et al.*, 2009).

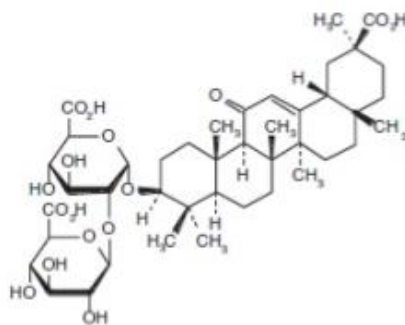


Figura 10. Estrutura química de uma saponina (triterpênicas) isolada da *Glycyrrhiza glabra* L. (Saad *et al.*, 2009).

Os terpenos podem ser encontrados na sua forma glicosilada, como por exemplo, as saponinas, que são glicosídeos de triterpenos. As saponinas consistem em uma ou mais cadeias de açúcar unidas por uma ligação glicosídica a uma aglicona hidrofóbica, a sapogenina, que pode ser triterpenoide ou esteroide (Francis *et al.*, 2002). As saponinas são heterosídeos, com uma porção aglicona lipofílica e uma ou mais cadeias osídicas representando a porção hidrofílica da molécula, sendo assim, além de serem agentes afroênicos, são agentes emulsionantes quando em presença de dois líquidos imiscíveis. O nome saponina provém da sua capacidade de formar espuma quando agitadas em água, assim como o sabão (Garcia e Carril, 2009).

Esse grupo de substâncias apresenta ainda as propriedades hemolítica, citóxica e antifúngica, em maior ou menor grau, dependendo da estrutura da molécula. Tais propriedades se explicam pela capacidade que essas moléculas têm de se complexar com esteroides das membranas biológicas, desestruturando-as e, portanto, alterando sua permeabilidade e conseqüentemente destruindo-as. A complexação com esteroides favorece a ação hipocolesterolemiantes das saponinas (Zhao *et al.*, 2006) Nos últimos anos, pesquisas revelaram inúmeras atividades biológicas e farmacológicas para as saponinas, entre elas, antidiabética, anticancerígena, analgésica e anti-inflamatória (Dinda *et al.*, 2010; Bhavsar *et al.*, 2009; Borgi *et al.*, 2008).

2.2.3 Alcaloides

Os alcaloides são, geralmente, substâncias nitrogenadas de reação básica. Eles são classificados de acordo com o núcleo químico principalmente em indólicos, quinolínicos, quinolizidínicos, isoquinolínicos, imidazólicos, tropânicos e pirrolizidínicos. Os alcaloides

de núcleo isoquinolínico (**Figura 11**) são os mais comuns entre os vegetais (Ferro, 2008; Simões *et al.*, 1999).

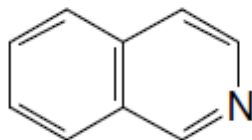


Figura 11. Estrutura química da isoquinolina (Alcaloide) (Adaptado de Simões *et al.*, 1999).

Nas plantas, acredita-se que os alcaloides sejam importantes como produtos de detoxificação de substâncias nocivas do vegetal, ou que exerçam funções de reserva de nitrogênio, defesa contra microorganismos patogênicos e herbívoros, entre outros (Simões *et al.*, 1999; Saad *et al.*, 2009).

Os alcaloides presentes nas plantas constituem um grupo de metabólitos secundários com grande diversidade estrutural, comparável aos terpenos. Eles apresentam atividades farmacológicas importantes, sendo utilizados desde os primórdios da civilização, como medicamentos, poções mágicas e até venenos (Simões *et al.*, 1999; Saad *et al.*, 2009).

Os efeitos dos alcaloides no organismo são inúmeros, incluindo ação sobre o sistema nervoso central e periférico, atividade antioxidante, anticancer, analgésica e anti-inflamatória (Chueh *et al.*, 2012; Souto *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2009; Puvanendran *et al.*, 2008; Woo *et al.*, 2007).

2.3 PLANTAS MEDICINAIS E O CERRADO BRASILEIRO

A descoberta de novas drogas a partir de plantas medicinais é um estímulo a pesquisa como forma de aproveitar a disponibilidade e a variedade que compõe a flora mundial (Bisignano *et al.*, 1999; Salvador *et al.*, 2004), que proporciona também várias possibilidades como as moléculas com grande diversidade estrutural (Viegas *et al.*, 2006), com reduzidos efeitos colaterais comparados às drogas sintéticas (Bauer e Bronstrup, 2014). O conhecimento etnofarmacológico potencializa essa busca, juntamente com estudos químicos e farmacológicos (Brandão *et al.*, 2008).

A maioria dos estudos com plantas medicinais no Brasil tem sido realizada com plantas exóticas e, quando se trata de plantas nativas, estes trabalhos ainda são pouco abrangentes e escassos (Jannuzzi *et al.*, 2011). O Cerrado, que ocupa 22% do território brasileiro, é considerado um dos biomas mais degradados do planeta. Apresenta 6.500 espécies de plantas nativas, das quais, apenas cerca de 200 já têm algum uso econômico (Myers, 2000; Durigan *et al.*, 2007).

Dentre estas espécies, a família Rubiaceae é a mais frequente neste ecossistema, sendo composta pelos gêneros *Alibertia*, *Psychotria*, *Palicourea* e *Tocoyena* os que detêm maior número de espécies, totalizando 120 espécies (Mendonça *et al.*, 2013) com diversas utilidades de importância econômica e farmacêutica (Da Silva, 2013).

O gênero *Alibertia* é representado por espécies com grande importância terapêutica por apresentarem atividades biológicas como antitumoral e citotóxica, (Gupta *et al.*, 1996) antioxidante do fruto de *Alibertia sessilis* (Rocha, 2011) e citotóxica das partes aéreas de *A. myrciifolia* (Gadelha Militao *et al.*, 2005). Com base nestes dados, buscou-se estudar a planta *Alibertia edulis* (L.C. Rich.) A.C. Rich., popularmente conhecida como marmelo do cerrado, quanto ao seu potencial terapêutico atividades hipoglicemiante, hipotensora, antihipertensiva, diurética, e antioxidante em modelos experimentais.

2.3.1 *Alibertia edulis* (L.C. Rich.) A.C. Rich

Trata-se de uma planta nativa e bastante frequente no Cerrado brasileiro, distribuindo-se desde o sul do México até o norte da Argentina de forma neotropical. É caracterizada como uma planta arbórea com altura variando de 3-5 metros com copa piramidal para as plantas masculinas e arredondada para as plantas femininas (**Figura**

12A). Possui caule de textura grossa, bastante fissuras e coloração escura (**Figura 12B**), folhas opostas simples, com nervuras alternadas (**Figura 12C**), fruto imaturo tipo baga com tamanho de até 10 cm de diâmetro, casca verde e muito lisa (**Figura 12D**), e flores ornamentais brancas e numerosas (**Figura 12E**) (Pereira, 2007).

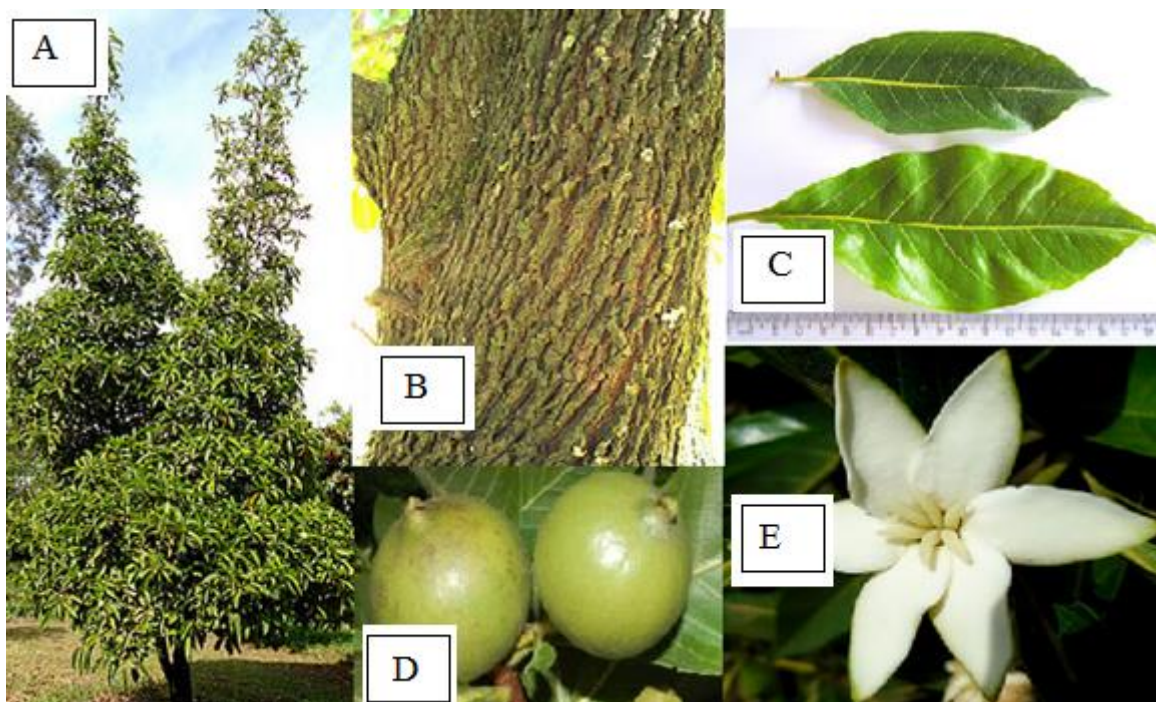


Figura 12. *Alibertia edulis* em seu habitat natural (Fonte: arquivo pessoal)

Alguns estudos têm sido conduzidos a fim de tentar evidenciar algum composto ou atividade biológica importante (Barreiro e Machado, 2007; Lehn *et al.*, 2008; Rocha, 2011; Cardoso e Moreno, 2013) visto que o chá (extrato aquoso) das folhas vem sendo utilizada para o controle da DM, principalmente no estado do Mato Grosso (Rieder, 2013), para o controle da hipertensão arterial no estado do Mato Grosso do Sul (Sangalli *et al.*, 2002) e como calmante (Neto, 2006).

Na investigação fitoquímica, nos caules e hastes de *A. edulis* obteve-se o isolamento e a identificação de um novo éster iridóide e uma nova saponina, juntamente com outros três compostos já descritos na literatura. Sendo que o éster e a saponina, apresentaram atividades inibitórias moderados contra *Candida albicans* e *C. krusei* em um ensaio de diluição (Cândida da Silva *et al.*, 2008).

Foi possível identificar também, a presença de um oleanano (Brochini, 1994), e de alcaloides, esteroides, flavonoides, terpenos, taninos e saponinas (Da Silva *et al.*, 2010; Soto-Sobenis *et al.*, 2001).

Apesar de sua atividade terapêutica ainda ser desconhecida, apresentou atividade antitumoral (Gupta *et al.*, 1996), como já descrito em outras espécies do mesmo gênero, como também, atividade inibitória sobre o crescimento de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Leishmania amazonensis*, *Artemia salina* e potencial antioxidante (Marques *et al.*, 2013).

A presença desses metabólitos secundários pode auxiliar em estudos futuros, para que se possa chegar ao isolamento de princípios ativos importantes para a produção de novos fitofármacos (Novais *et al.*, 2011).

2.4 ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

2.4.1 Toxicidade das plantas medicinais

O uso de plantas medicinais para fins terapêuticos tem aumentado significativamente nos últimos tempos (De Freitas *et al.*, 2015). No Brasil, essa prática é amplamente difundida, porém, quase sempre realizada de forma indiscriminada e sem o acompanhamento da devida orientação (Asare *et al.* 2012; De Freitas *et al.*, 2015).

São poucos os estudos voltados para a verificação de toxicidade de seus extratos como também de suas substâncias isoladas, garantindo segurança no uso pela população humana (Pericleous *et al.* 2014).

As substâncias presentes nas plantas, são produzidas durante o metabolismo, podendo ser primárias e secundárias, denominadas metabólitos, tendo algumas a função de repelir predadores. Estes podem exercer tanto efeitos benéficos como maléficos sobre nosso organismo. As reações adversas que as plantas poderão desencadear podem ser decorrentes de seus próprios componentes, pela presença de contaminantes ou, até mesmo, pelas preparações caseiras duvidosas (Almeida *et al.*, 2010).

Estes metabólitos, quando produzidos por plantas que já são conhecidas por serem tóxicas, são aquelas capazes de produzir substâncias prejudiciais ao homem e aos animais, e esta toxicidade pode estar relacionada a fatores associados ao próprio indivíduo exposto, à planta, ao modo de exposição e as questões ambientais (Campos *et al.*, 2016).

Apesar do uso disseminado de plantas medicinais, as pesquisas que avaliam a toxicidade desses produtos ainda são muito escassas. Por esse motivo, o uso baseado apenas no conhecimento popular não são suficientes para validar as plantas medicinais como medicamentos eficazes e seguros (Almeida *et al.*, 2010).

A intoxicação, aguda ou crônica, causada por plantas é difícil de ser diagnosticada, assim como a associação entre o sintoma e o contato e/ou consumo também são difíceis de serem estabelecidos. Quando falamos em saúde pública, esse tipo de intoxicação tem impacto expressivo. No Brasil, no ano de 2012, foram registrados 1026 casos de intoxicação causado pelo uso de plantas medicinais de acordo com dados do SINTOX (Campos *et al.*, 2016).

Apesar da possibilidade de se utilizar testes *in vitro* nos ensaios de toxicidade como cultura celular, teste com *Artemia salina* e *Saccharomyces cerevisiae*, os testes de toxicidade *in vivo* em mamíferos ainda são amplamente utilizados, visto a importância dos

dados obtidos (Berenguer Rivas *et al.*, 2013; Celestino *et al.*, 2013; Farsi *et al.*, 2013; Gomes *et al.*, 2013; Gouveia *et al.*, 2013; Guissoni *et al.*, 2013).

2.4.2 Testes toxicológicos

Durantes os ensaios pré-clínicos realizados em animais, antes da Fase 1 da Pesquisa Clínica, é necessária a realização de testes de toxicidade com o objetivo de verificar se a substância a ser testada apresenta alguma toxicidade quando administrada em uma ou mais doses durante um determinado período de tempo (ANVISA, 2013).

Dentre esses testes, são realizados os testes de toxicidade aguda e subaguda, a partir dos quais é possível determinar a DL50 (dose letal média) da substância teste (OECD, 2008).

De acordo com o protocolo estabelecido pela *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD), a espécie animal de escolha é, preferencialmente ratos, fêmeas, tendo como via de administração da substância a oral via gavagem (OECD 2008; ANVISA, 2013).

Em geral, as doses administradas podem ser testadas de forma gradativa até um limite de dose teste de 2000 mg/kg. Esta administração deve ocorrer na forma de dose única, a um único animal, e, somente se, este animal sobreviver, a mesma dose deverá ser administrada a mais quatro animais sequencialmente dentro de um intervalo de 48 horas, totalizando cinco animais no grupo teste. Quando três ou mais animais deste grupo sobrevivem, a DL50 é considerada superior a 2000 mg/kg. Quando há o óbito do primeiro animal, ou então três ou mais animais vão à óbito durante o tratamento, doses mais baixas devem ser testadas para que seja possível estabelecer a DL50 (OECD, 2008).

Os animais devem ser observados durante as primeiras 24 horas após a administração da substância teste e, posteriormente, no mínimo uma vez ao dia durante 14 dias. Devem ser registrados os sinais de toxicidade, incluindo tempo de aparecimento, progressão e reversibilidade, como também se houver uma tendência para que eles apareçam tardiamente (ANVISA, 2004; OECD, 2008; ANVISA, 2013).

Devem ser observados, diariamente, os parâmetros do *screening* hipocrático, sugeridos por Malone e Robichaud (1962), nos quais serão avaliados: (i) Atividade e coordenação do sistema motor e tônus muscular; (ii) Reflexos; (iii) Atividades sobre o SNC; (iv) Atividades sobre o SNA.

Durante o período de observação (14 dias) após administração da dose, também devem ser registrados a variação de peso, o consumo de água e ração. Ao final desse período todos os animais sobreviventes devem ser submetidos à eutanásia para a realização de estudos histopatológicos dos órgãos (ANVISA, 2004).

Além dos ensaios de toxicidade aguda, a OECD e normativas da ANVISA também sugerem estudos de toxicidade subaguda, genotoxicidade, teratogênese e toxicidade reprodutiva, levando em consideração a forma de utilização, a indicação e o tempo de administração da planta por humanos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a composição fitoquímica do extrato aquoso das folhas de *Alibertia edulis* (L.C. Rich.) A.C. Rich (marmelo do cerrado) selvagem e verificar se a administração do extrato aquoso das folhas de *Alibertia eduli* exerce influencia sobre a glicemia, pressão arterial, diurese, e se possui atividade antioxidante e toxicológica.

3.2 Objetivos específicos:

- Avaliar a caracterização fitoquímica parcial do extrato aquoso das folhas de *Alibertia edulis*.
- Avaliar a atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo* extrato aquoso das folhas de *Alibertia edulis*.
- Avaliar a atividade hipotensora, antihipertensiva e diurética *in vivo* extrato aquoso das folhas de *Alibertia edulis*.
- Avaliar a atividade hipoglicemiante e sobre a intolerância à glicose induzida por dieta hiperlipídica *in vivo* extrato aquoso das folhas de *Alibertia edulis*.
- Avaliar a ação toxicológica aguda do extrato aquoso das folhas de *Alibertia edulis*.

4 HIPÓTESE

O extrato aquoso das folhas de *Alibertia edulis* apresenta atividades antioxidantes, anti-hipertensivas, diuréticas, hipoglicemiante, e não tóxicas, justificando seu uso popular, visto que outras plantas do mesmo gênero apresentaram, em estudos anteriores, sem apresentar efeitos toxicológicos, garantindo que possa ser utilizado como alternativa terapêutica, na forma de um fitoterápico, ou nutracêutica.

5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCORSI, W.R. Medicina natural, um novo conceito. **A fórmula: guia de negócios**, v.2, p. 5, 2000.

ACTIS-GORETTA, L. ; OTTAVIANI, J. I.; KEEN, C. L.; FRAGA, C. G. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by flavan-3-ols and procyanidins. **FEBS Lett** **555**, 597-600. 2003.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v.34, n.1, p.S62-S69, 2011.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** [S.I.] **35**: S81-90, 2014.

ANGELO, P.M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos: uma breve revisão. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v.66, p.232-240, 2007.

ANDRADE-CETTO, A.; WIEDENFELD, H. Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* on streptozotocin diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 78, p. 145-9, 2001.

ALBUQUERQUE, R.; PIMAZONI NETTO, A. (eds). **Diabetes na prática clínica**. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2008. Disponível em <http://www.diabetesebook.org.br>. Acesso em 21 outubro de 2016.

ALMEIDA, A. C.; SOBRINHO, E. M.; PINHO, L. D.; SILVA, P. N.; MARTINS, E. R.; DUARTE, E. R.. Toxicidade aguda dos extratos hidroalcoólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira e barbatimão e do farelo da casca de pequi administrados por via intraperitoneal. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 200-3, 2010.

ANVISA – Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. Resolução - RE nº 90. **Brasília**, 16 de março de 2004.

ANVISA – Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. **Brasília**, 31 de janeiro de 2013.

ARIVAZHAGAN, P.; RAMANATHAN, K.; PANNEERSELVAM, C.. Effect of DL- α -lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats. **Chemico-biological interactions**, v. 138, n. 2, p. 189-198, 2001.

ASARE G.A.; BUGYEI, K.; SITTIE, A.; YAHAYA, E.S.; GYAN, B.; ADJEL, S.; NYARKO, A.K.. Genotoxicity, cytotoxicity and toxicological evaluation of whole plant extracts of the medicinal plant *Phyllanthus niruri* (Phyllanthaceae). **Genetics and Molecular Research**, v. 11, n. 1, p. 100-111, 2012.

BADIMON, L.; VILAHUR, G.; PADRO, T. Nutraceuticals and atherosclerosis: human trials. **Cardiovascular Therapeutic**, v.28, p.202-215, 2010.

BAGATINI, M.D.; SILVA, A.C.F. da; TEDESCO, S.B.. Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais. **Rev Bras Farmacogn**, v. 17, n. 3, p. 444-7, 2007.

BARREIRO, D. P.; MACHADO, S.R.. Dendroid colleters of *Alibertia sessilis* (Vell.) K. Schum., a non-nodulated Rubiaceae species. **Brazilian Journal of Botany**, v. 30, n. 3, p. 387-399, 2007.

BASTOS, D.H.M.; ROGERO, M.M.; AREAS, J.A.G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivo Brasileiro Endocrinology Metabolic**, v.53, n.5, p.646-656, 2009.

BAVILONI, D. P.; SANTOS, M. P.; AIKO, G. M.; LIMA REIS, S. R.; LATORRACA, M. Q.; SILVA, V. C; DALL’OGLIO, E. L.; SOUSA JUNIOR, P. T.; LOPES, C. F.; BAVIEIRA, A. M.; KAWAHITA, N. H. Mechanism of anti-hyperglycemic action of *Vatairea macrocarpa* (Leguminosae): Investigation in peripheral tissues. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, p 135-139, 2010.

BENNETT, P. H. Diabetes in developing countries and unusual populations. In: MANN, J. I.; PYÖRÄLÄ, K.; TEUSCHER, A., (Eds.). *Diabetes in Epidemiological Perspective*. Churchill Livingstone, **Edinburgh**, p. 43-57, 1983.

BERENQUER-RIVAS, C.A., CASTILLO, A.A., MARTINEZ, H.S., ZAPATA, E.P., HERNANDEZ, J.B., TASSE, Y.M.. Acute oral toxicity of *Azadirachta indica* (Neem Tree). **Revista Cubana Plantas Medicinai**s. v. 18, 502–507, 2013.

BERNE, R. M.; GENUTH, S. M. *Fisiologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p. 190, 2000.

BORGI, W.; RECIO, M. C.; RÍOS, J. L.; CHOUCANE, N.. Anti-inflammatory and analgesic activities of flavonoid and saponin fractions from *Zizyphus lotus* (L.) Lam. **South African Journal of Botany**, v. 74, n. 2, p. 320-324, 2008.

BRADY, M. J.; NAIRN, A. C.; SALTIEL, A. R. The regulation of glycogen synthase by protein phosphatase 1 in 3T3-L1 adipocytes. Evidence for a potential role for DARPP-32 in insulin action. **Journal Biology Chemistry**, v. 272 p. 698–703. 1997.

BRANDÃO, M. G.; ZANETTI, N. N.; OLIVEIRA, G. R.; GOULART, L. O.; MONTE-MOR, R. L.. Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 1, p. 127-134, 2008.

BRANSOME, E. D. Financing the care of diabetes mellitus in the U.S. **Diabetes Care**, v. 15, p. 1-5, 1992.

BRAVO L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutrition significance. **Revista Nutrição**, v.56, n.11, p.317-333, 1998.

BHAVSAR, S. K.; SINGH, S.; GIRI, S.; JAIN, M. R.; SANTANI, D.D. Effect of saponins from *Helicteres isora* on lipid and glucose metabolism regulating genes expression. **Journal of ethnopharmacology**, v. 124, n. 3, p. 426-433, 2009.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M.E.;BERSET, C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensmittel Wissenschaft und Technologie**, v. 28, p. 25–30, 1995.

BRESSAN, J.; HELEN, H.M.; HERMSDORFF, H.H.M; ZULET, M.A.; MARTÍNEZ; J.A. Impacto hormonal e inflamatório de diferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. **Endocrinology Metabolic**, v.53, n.5, p.572-581, 2009.

BRYANT, N. J., GOVERS, R.; JAMES, D. E. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. **Nature Reviews: Molecular Cell Biology.**, v. 3, p. 267–277, 2002.

BILATE, A. M. B. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações Terapêuticas. Curso Básico Atualizado de Imunologia para o Reumatologista. **CLÍNICA**, T. D. R. 2. 2007.

BISIGNANO, G. TOMAINO, A.; CASCIO, R. L.; CRISAFI, G.; UCCELLA, N.; SAIJA, A.. On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 51, n. 8, p. 971-974, 1999.

BONESI, M. LOIZZO, M. R.; STATTI, G. A.; MICHEL, S.; TILLEQUIN, F.; MENICHINI, F.. The synthesis and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivative. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 20. p 1990-1993, 2010.

BOO, Y.C.; JO. H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. **Am J Physiol Cell Physiol**, 2003.

BRANDÃO, M.G.L. ; ZANETTI, N. N.; OLIVEIRA, P.; GRAEL, C. F.; SANTOS, A. C.; MONTE-MÓR, R. L. Brazilian medicinal plants described by 19 th century European naturalists and in the Official Pharmacopeia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 120, p. 141-148, 2008.

BROCHINI, C.B., MARTINS, D., ROQUE, N. F., BOLZANI, V. D. S.. An oleanane acid from *Alibertia edulis*. **Phytochemistry**, v. 36, n. 5, p. 1293-1295, 1994.

BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**. v. 414, p.813–820, 2001.

CALIXTO, J.B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e cultura**, v. 55, n. 3, p. 37-39, 2003.

CAMPOS, S.; SILVA, C.; CAMPANA, P.; ALMEIDA, V.. Toxicidade de espécies vegetais. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 18, n. 1, supl. 1, p. 373-382, 2016.

CÂNDIDA DA SILVA, V.; SOARES MENDES GIANNINI, M. J.; CARBONE, V., PIACENTE, S.; PIZZA, C.; DA SILVA BOLZANI, V.; NASSER LOPES, M.. New antifungal terpenoid glycosides from *Alibertia edulis* (Rubiaceae). **Helvetica Chimica Acta**. v. 91, n.7, p. 1355-1362, 2008.

CARDOSO, E.; MORENO, M. I.C.. Considerações sobre aspectos da vegetação na Fazenda Pé do Morro, da Universidade Federal de Goiás, Campus Catalão. **Brazilian Geographical Journal: Geosciences and Humanities research medium**, v. 4, n. 1, 2013.

CARTER, B. L. Guidelines for Use of Diuretics: A View From a Member of JNC 7. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 14, n. 5, p. 273-276, 2012.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivo Brasileiro Endocrinology Metabolic**, vol.46, n.4, p. 419-425, 2002.

CARVALHO, M.H.C. de; COLAÇO, A.L; FORTES, Z.B.. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

CAZAROLLI, L.H.; ZANATTA, L.; ALBERTON, E.H.; FIGUEIREDO, M.S.; FOLADOR, P.; DAMAZIO, R.G.; PIZZOLATTI, M.G.; Silva, F.R.M.B. Flavonoids: prospective drug candidates. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 13, p.1429-40, 2008.

CEFALU, W.T.; YE, J.; WANG, Z. Efficacy of Dietary Supplementation with Botanicals on Carbohydrate Metabolism in Humans. **Endocrinology Metabolic. & Immunology Disorders Drug Targets**, v.8, p.78-81, 2008.

CELESTINO, V. R. L.; MARANHÃO, H. M. L.; VASCONCELOS, C. F. B.; LIMA, C. R.; MEDEIROS, G. C. R.; ARAÚJO, A. V.; WANDERLEY, A. G. Acute toxicity and laxative activity of *Aloe ferox* resin. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 23, n. 2, p. 279-283, 2013.

CERVONI, P.; CHAN, P. S. Diuretic Agents. In: (Ed.). Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology: **John Wiley & Sons, Inc.**, 2000.

CLARKE, J. H. R.; RATES, S. M. K.; BRIDI, R..Um alerta sobre o uso de produtos de Origem vegetal na gravidez. **Infarma**, v. 19, n. 1/2, p. 41-48, 2013.

CLAYTON, H. A.; JAMES, R. F.; LONDON, N. J. Islet microencapsulation: a review. **Acta Diabetologica**, v. 30, p. 181-189, 1993.

CHAILLOU, L. L.; NAZARENO, M. A.. New method to determine antioxidant activity of polyphenols. **Journal Agriculture Food Chemistry**. v. 54, p. 8397-8402, 2006.

CHANG, Q.; ZUO, Z.; CHOW, M.S.S.; HO, W.K.K. Difference in absorption of the two structurally similar flavonoid glycosides, hyperoside and isoquercitrin, in rats. **European Journal Pharmacology and Biopharmacology**, v. 59, p. 549-555, 2005.

CHAWLA, A.; NGUYEN, K.D.; GOH, Y.P.S. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. **Natural Revista Immunology**, v.11, p.738-749, 2011.

CHENG, Z.; SU, L.; MOORE, J.; ZHOU, K.; LUTHER, M.; YIN, J. J.; YU, L.. Effects of postharvest treatment and heat stress on availability of wheat antioxidants. **Journal Agricure Food Chemistry**. v. 54, p. 5623-5629, 2006.

CHOO, W. S.; YAP, J. Y.; CHAN, S. Y.. Antioxidant Properties of Two Varieties of Bitter Gourd (*Momordica charantia*) and the Effect of Blanching and Boiling on Them. **Pertanika J. Trop. Agric. Sci**. v. 37, p. 121-131, 2014.

CHUANG, C.C.; MARTINEZ, K.; XIE, G.; KENNEDY, A.; BUMRUNGPET, A.; OVERMAN, A.; JIA, W.; MCINTOSH, M.K. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- α -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.96, n.6, p.1511-1521, 2010.

CHUEH, W.H.; LIN, J.Y. Protective effect of isoquinoline alkaloid berberine on spontaneous inflammation in the spleen, liver and kidney of non-obese diabetic mice through downregulating gene expression ratios of pro-/anti-inflammatory and Th1/Th2 cytokines. **Food Chem.**, v.131, p.1263–1271, 2012.

CHUNG, M.J.; CHO, S.Y.; BHUIYAN, M.J.; KIM, K.H.; LEE, S.J. Anti-diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose- and lipidregulating enzymes in type 2 diabetic mice. **Britain Journal Nutrition**, v.104, n.2, p.180-188, 2010.

CHOR, D.; MENEZES, P.R.. Saúde no Brasil 4 Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **Veja**, v. 6736, n. 11, p. 60135-9, 2011.

COE, F.G.; PARIKH, D. M.; JOHNSON, C.A. Alkaloid presence and brine shrimp (*Artemia salina*) bioassay of medicinal species of eastern Nicaragua. **Pharmaceutical biology**, v. 48, n. 4, p. 439-445, 2010.

CONCANNON, P.; ERLICH, H. A.; JULIER, C.; MORAHAN, G.; NERUP, J.; POCIOT, F.; RICH, S. S.. Evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. **Diabetes**, v. 54, p. 2995-3001, 2005.

CORDELL, G.A.. Changing strategies in natural products chemistry. **Phytochemistry**, v. 40, p. 1585-1612, 1995.

CRACKOWER, M. A.; SARAQ, R.; OUDIT, G. Y.; YAGIL, C.; KOZIERADZKI, I.; SCANGA, S. E.; SCHOLEY, J.. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. **Nature**, v.417, n.20, p.822-828, 2002.

CROSS, D. A.; AILESSI, D. R.; COHEN, P.; ANDJELKOVICH, M.; HEMMING, B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. **Nature**, v.378, p. 785- 789, 1995.

CRUZ, C. D.. Biometria aplicada à análise molecular em diversidade genética. In: BOREM, A.; FRITSCHÉ-NETO, R. (ed). **Biotecnologia aplicada ao melhoramento de plantas**. Rio Branco: Suprema, p. 336, 2013.

CUNHA, T. M.; VERRI, W. A.; SCHIVO, I. R.; NAPIMOGA, M. H.; PARADA, C. A.; POOLE, S.; CUNHA, F. Q.. Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. **Journal of leukocyte biology**, v. 83, n. 4, p. 824-832, 2008.

DA SILVA MAIA, A.P.. Atividade anti-inflamatória de extrato fenólico de tomate roxo (*Solanum Lycopersicum L.*) em camundongo em modelo de peritonite induzido pelo LPS. [Tese – Doutorado]. 101f. Universidade de São Paulo, 2015.

DA SILVA, N.L.A.; MIRANDA, F.A.A.; DA CONCEIÇÃO, G.M.. Triagem fitoquímica de plantas de Cerrado, da área de proteção ambiental municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. **Scientia Plena**, v. 6, n. 2, 2010.

DA SILVA, K.L.; CECHINEL FILHO, V. Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. **Química Nova**, v. 25, p. 449-454, 2002.

DA SILVA, M.A.P.. Aspectos etnobotânicos, fitoquímicos e farmacológicos de espécies de Rubiaceae no Brasil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 18, n. 1, p. 140-156, 2013.

DE ALMEIDA, L. C. T.; TENÓRIO, L. M. D. M. C.; VERISSÍMO, R. C. S. S.; LÚCIO, I. M. L.; DE ASSIS BASTOS, M. L.. Potencial antimicrobiano do óleo de coco no tratamento de feridas. **Northeast Network Nursing Journal**, v. 13, n. 4, 2012.

DE FREITAS, R. B.; DA SILVA JESUS, R.; DA COSTA ARALDI, I. C.; ROVAN, B. T.; DE BRUM, T. F.; PIANA, M.; DE FREITAS BAUERMANN, L.. Efeito do extrato aquoso de *Scutia buxifolia* sobre conteúdo sérico de albumina e peso corporal de ratos. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 141-148, 2015.

DE SOTILLO, D.V. R.; HADLEY, M.. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 13, n. 12, p. 717-726, 2002.

DEMBINSKA-KIEC, A.; MYKKÄNEN, O.; KIEC-WILK, B.; MYKKÄNEN, H. Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. **Br. J. Nutr.**, v.99, p.109-117, 2008.

DENICOLA, A.; RADI, R.. Peroxynitrite and drug-dependent toxicity. **Toxicology** 208: 273-288, 2005.

DE SOUSA E.; ZANATTA, L.; SEIFRIZ, I.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; PIZZOLATTI, M. G.; SZPOGANICZ, B.; SILVA, F. R. M. B. Hypoglycemic effect and antioxidant

potential of kaempferol-3,7-O-(α)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 1-4, 2004.

DIAS SOUZA, R.K.; ALCANTARA MORAIS MENDONÇA, A.C.; PESSOA DA SILVA, M.A.. Aspectos etnobotánicos, fitoquímicos y farmacológicos de especies de Rubiaceae en Brasil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 18, n. 1, p. 140-156, 2013.

DINDA, B.; DEBNATH, S.; MOHANTA, B. C.; HARIGAYA, Y.. Naturally occurring triterpenoid saponins. **Chemistry & biodiversity**, v. 7, n. 10, p. 2327-2580, 2010.

DONATH, M.Y.; DALMAS, E.; SAUTER, N. S.; BONI-SCHNETZLER, M. Inflammation in Obesity and Diabetes: Islet Dysfunction and Therapeutic Opportunity. **Cell Metabolism** v.17, n.4, p.860-72, 2013.

DUKE, L.M., EVANS, R.G., WIDDOP, R.E. AT2 receptors contribute to acute blood pressure-lowering and vasodilator effects of AT1 receptor antagonism in conscious normotensive but not hypertensive rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2005.

DURIGAN, G.; SIQUEIRA, M. F. D.; FRANCO, G. A. D. C.. Threats to the Cerrado remnants of the State of São Paulo, Brazil. **Scientia Agrícola**, v. 64, n. 4, p. 355-363, 2007.

ELUF NETO, J.; LOTUFO, P.A.; LÓLIO, C.A.de. Tratamento da hipertensão e declínio da mortalidade por acidentes vasculares cerebrais. **Revista de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 332-336, 1990.

ERDEN, I.M.; KAHRAMAN, A. The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet a induced oxidative stress in rats. **Toxicology**, v.23, n.154, p.21-29, 2000.

FALLER, A.L.K.; FIALHO, E.. Disponibilidade de polifenóis em frutas e hortaliças consumidas no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 2, p. 211-218, 2009.

FERREIRA, C. L. R. A; FERREIRA, M. G. Características epidemiológicas de pacientes diabéticos da rede pública de saúde – análise a partir do sistema HiperDia. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 53, n.1, p 80-86, 2009.

FERRO, D.. **Fitoterapia: conceitos clínicos**. Atheneu, 2008.

FLECK, C. Determination of the glomerular filtration rate (GFR): methodological problems, age-dependence, consequences of various surgical interventions, and the influence of different drugs and toxic substances. **Physiological Research**, v.48, p. 267-279, 1999.

FOGLIO, M. A.; QUEIROGA, C. L.; SOUZA, I. M. O.; RODRIGUES, R. A. F. Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar. **Multiciência**, Campinas, out. 2006.

FORMIGA, A. M. B.; BEZERRA, K. K. S.; SOUSA, L. C. F. S.; SOUSA, J. D. S.; BORGES, M. D. G. B.. Plantas medicinais utilizadas pela comunidade de mimoso no município de Paulista, Paraíba, Brasil. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 7, n. 5, p. 06-11, 2013.

FRANÇA, S.C. Abordagens biotecnológicas para a obtenção de substâncias ativas In: Farmacognosia da Planta ao medicamento. **Ed. Universidade/UFRGS, Porto Alegre**, p. 101-21, 1999.

FRANCIS, G.; KEREM, Z.; MAKKAR, H. P.; BECKER, K.. The biological action of saponins in animal systems: a review. **British journal of Nutrition**, v. 88, n. 06, p. 587-605, 2002.

FURCHGOTT, R.F. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. **Circ Res**, 1983.

FURCHGOTT, R.F.; ZAWADZKI, J.V.. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373-376, 1980.

GADELHA MILITAO, G.C.; ÓPESSOA, C. D.; COSTA-LOTUFO, L. V.; AMARAL DE MORAES, M. E.; DE MORAES, M. O.; SILVA LUCIANO, J. H.; SILVEIRA, E. R. Cytotoxicity of Flavonoids Isolated from *Alibertia myrciifolia*. **Pharmaceutical biology**, v. 43, n. 5, p. 480-484, 2005.

GARAMBONE, E.; ROSA, G. Possíveis benefícios do ácido clorogênico à saúde. **Alim. Nutr.**, v.18, n.2, p.229-235, 2007.

GARCÍA, A. A.; CARRIL, E.P.U. Metabolismo secundário de plantas. **REDUCA**, v.2, n.3, p.119-145, 2009.

GARCÍA-LAFUENTE, A.; GUILLAMÓN, E.; VILLARES, A.; ROSTAGNO, M.A.; MARTÍNEZ, J.A. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in câncer and cardiovascular disease. **Inflamm.Res.**, v.58, n.9, p.537-552, 2009.

GASPARO, M.; CATT, K. J.; INAGAMI, T.; WRIGHT, J. W.; UNGER, T. H.. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. **Pharmacological Reviews**, 2000.

GEE, J.M.; DUPONT, M.S.; DAY, A.J.; PLUMB, G.W.; WILLIAMSON, G.; JOHNSON, I.T. Intestinal transport of quercetin glycosides in rats involves both deglycosylation and interaction with the hexose transport pathway. **Journal of Nutrition**, v. 130, p. 2765-2771, 2000.

GELEIJNSE, J.M., AND HOLLMAN, P. Flavonoids and cardiovascular health: which compounds, what mechanisms? **American Journal of Clinical Nutrition**, n. 88, p. 12-13. 2008.

GELONEZE B, TAMBASCIA MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 50, n. 2, p.208-15, 2006.

GERALDO, J.M.; ALFENAS, R.C.G. Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica - evidências atuais. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.52, n.6, p.951-967, 2008.

GERICH, J.E.; DAILEY, G. Advances in diabetes for the millennium: understanding insulin resistance. **Medscape General Medicine**, v. 6, n. 11, 2004.

GLASS, C. K. & OLEFSKY, J. M. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. **Cell Metab.** v.15, p.635–645, 2012.

GIACCO, F.; BROWNLEE, M.. Oxidative stress and diabetic complications. **Circ Res** v. 107, p.1058–1070, 2010.

GILLESPIE, K.M. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. **Canadian Medical Association Journal**, v.175, p. 165-170, 2006.

GODOY, P. Pâncreas Endócrino. In: BOGLIOLO, L. Patologia. 6. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p. 1004-1008, 2000.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, S. As bases Farmacológicas da Terapêutica. 11th. São Paulo: **Artemed**, 2010.

GOMES, M.R.F., SCHUH, R.S., JACQUES, A.L.B., DORNELES, G.G., MONTANHA, J., ROEHE, P.M.. Biological assessment (antiviral and antioxidant) and acute toxicity of essential oils from *Drimys angustifolia* and *D. brasiliensis*. **Rev. Bras. Farmacogn.** v.23, n. 2, p. 284–290, 2013.

GOUVEIA, N. M.; ALBUQUERQUE, C. L.; ESPINDOLA, L. S; ESPINDOLA, F. S. Pouteria ramiflora extract inhibits salivary amylolytic activity and decreases glycemic level in mice. **An Acad Bras Cienc**, v. 85, n. 3, p. 1141-1148, 2013.

GOTO, T.; TAKAHASHI, N.; HIRAI, S.; KAWADA, T. Various terpenoids derived from herbal and dietary plants function as PPAR modulators and regulate carbohydrate and lipid metabolism. **PPAR Res.**, v. 2010, p.1-9, 2010.

GRANATO, D.; DE OLIVEIRA, C. C.; CALADO, V. M.. Statistical approaches to assess the association between phenolic compounds and the in vitro antioxidant activity of *Camellia sinensis* and *Ilex paraguariensis* teas. **Crit. Ver. Food Sci. Nutr.**, 2014.

GREGOR, M.F.; HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammatory Mechanisms in Obesity. **Annu. Rev. Immunol.**, v.29, p.415–445, 2011.

GRIFFITH, T. M. *et al.* The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor. **Nature**, v.308, n.5960, p.645-647, 1984.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J. AZEVEDO, M. J. Diabetes Mellito: Diagnostico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 46, n. 1, 2002.

GUSSONI, A. C. P.; SILVA, I. G.; GERIS, R.; CUNHA, L. C.; SILVA, H. H. G. Atividade larvívica de *Anacardium occidentale* como alternativa ao controle de *Aedes aegypti* e sua toxicidade em *Rattus norvegicus*. **Rev Bras Plantas Med**, v. 15, n. 3, p. 363-367, 2013.

GUAL, P.; LE MARCHAND-BRUSTEL, Y.; TANTI, J.F. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. **Biochimie** v. 87: p. 99-109, 2005.

GÜLÇİN, I. Antioxidant activity of food constituents: an overview. **Archives of Toxicology**, v.86, p.345–391, 2012.

GUPTA, M. P.; MONGE, A.; KARIKAS, G. A.; LOPEZ DE CERAIN, A.; SOLIS, P. N.; DE LEON, E.; NORIEGA, Y.. Screening of Panamanian medicinal plants for brine shrimp toxicity, crown gall tumor inhibition, cytotoxicity and DNA intercalation. **Pharmaceutical Biology**, v. 34, n. 1, p. 19-27, 1996.

GUYENET, P. G. **The sympathetic control of blood pressure**. Nature, v.7, p.335-346, 2006.

GUYTON, A. C. Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. **Science**, v.252, n.5014, p.1813-1816, 1991.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 11° ed. **Elsevier**, 2006.

GYLFE, E. Nutrient secretagogues induce bimodal early changes in cytoplasmic calcium of insulin-releasing ob/ob mouse beta-cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 263, p.13750-13754, 1988.

HALLIWELL, B.. Biochemistry of oxidative stress. **Biochem. Soc. Trans.** 35: 1147-1150, 2007.

HAMILTON, A.. Medicinal plants and conservation: issues and approaches. International Plants Conservation Unit, WWF-UK. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil**. Resolução RDC n° 48, de 16 de março de 2004.

HARBORNE, J.B.; WILLIAMS, C.A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, v. 55, p. 481-504, 2000.

HASEGAWA, T.; TANAKA, A.; HOSODA, A.; TAKANO, F.; OHTA, T. Antioxidant C-glycosyl flavones from the leaves of *Sasa kurilensis* var. gigantean. **Phytochemistry**, v. 69, n. 6, p. 1419-1424, 2008.

HEKIMI, S.; LAPOINTE, J.; WEN, Y.. Taking a "good" look at free radicals in the aging process. **Trends. Cell Biol.** 21: 569-576, 2011.

HILÁRIO, M.O.E.; TERRERI, M.T.; LEN, C.A.. Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. S206-S212, 2006.

HIRAI, S.; TAKAHASHI, N.; TSUYOSHI, G.; LIN, S.; UEMURA, T.; YU, R.; KAWADA, T. Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. **Mediators Inflamm.**, v.2010, p.1-8, 2010.

HOLLMAN, P.C.H.; VRIES, J.H.M. DE; LEEUWEN, S.D.; MENGELERS, M.J.B.; KATAN, M.B. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, p. 1276-82, 1995.

HUBER, C.P.; ALMEIDA, W.P.; de FÁTIMA, A.. Glutaciona e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Quim. Nova**, v. 31, n. 5, p.1170-1179, 2008a

_____. Glutaciona e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Quim. Nova**, v. 31, n. 5, S1-S4, 2008b.

INOUE, T.; NONOGUCHI, H.; TOMITA, K. **Physiological effects of vasopressin and atrial natriuretic peptide in the collecting duct**. Cardiovascular Research, v.51, p. 470-480, 2001.

ISLAS-ANDRADE, S.; MONSALVE, M.C.R.; DE LA PEÑA, J.E.; POLANCO, A.C.; PALOMINO, M.A.; VELASCO, A.F. Streptozotocin and Alloxan in Experimental Diabetes: Comparison of the two models in rats. **Acta Histochemical Cytochemistry**, v. 33, p. 201-8, 2000.

JANNUZZI, H.; MATTOS, J.; Silva, D. B.; GRACINDO, L.; Vieira, R. F.. Agronomic and chemical evaluation of seventeen accessions of "erva-cidreira"[*Lippia alba* (Mill.) NE Brown]-citral chemotype, cultivated at the Federal District, Brazil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 3, p. 258-264, 2011.

JOHANSEN JS, HARRIS AK, ERGUL A, et al. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. **Cardiovasc Diabetol** v. 4, n. 5: p. 1-11, 2005.

JOYAL, S.V. A Perspective on the Current Strategies for the Treatment of Obesity. **Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.**, v.3, p.341-356, 2004.

KAHN, S.E.; HULL, R.L.; UTZSCHNEIDER, K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 444: 840-846, 2006.

KAHN, C . R. Current concepts of the molecular mechanism of insulin action. **Ann. Rev. Med.**, v. 36, p. 429-451, 1985.

KAKAR, P.; LIP, G. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of human hypertension: where are we now?. **Journal of Human Hypertension**, 2006.

KASAI, H.; FUKADA, S.; YAMAIZUMI, Z.; SUGIE, S.; MORI, H.. Action of chlorogenic acid in vegetables and fruits as an inhibitor of 8-hydroxydeoxyguanosine formation in vitro and in a rat carcinogenesis model. **Food and Chemical Toxicology**, v. 38, n. 5, p. 467-471, 2000.

KATZUNG, B.G.. Farmacologia básica e clínica, 10 ed., AMGH, Porto Alegre, 2010

KAWASAKI, E.; ABIRU, N.; EGUCHI, K. Prevention of type 1 diabetes: from the view point of β cell damage. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 66, p. S27-S32, 2004.

KELLEY, W.H. Portal cirrhosis in the obese. **Southern Med. J.**, v.39, n.12, p.978-981, 1946.

KU, Y. H. Role of limbic peptidergic circuits in regulation of arterial pressure, relevant to development of essential hypertension. **Neuropeptides**, 2006.

KUMAR, D.S.; BANJI, D.; HARANI, A. A medicinal plants survey for treatment of obesity. **J. Pharm. Res.**, v.4, n.3, p.597-600, 2011.

KÜPELI, E.; ASLAN, M.; GÜRBÜZ, I.; YESILADA, E.. Evaluation of in vivo biological activity profile of isoorientin. **Z Naturforsch**, v. 59, n. 11-12, p. 787-90, 2004.

LA MORENA, J.S.; DONAIRE, J.A.G.; URIOSTE, L.M.R. New therapeutic strategies to improve control of arterial hypertension and simplify the regimen of drug treatment. **Med Clin (Barc)**, 2010.

LAMPE, J.W. Spicing up a vegetarian diet: chemopreventive effects of phytochemicals. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.78, p.579-583, 2003.

LEE, C. R.; WATKINS, M. L.; PATTERSON, J. H.; GATTIS, W.; O'CONNOR, C. M.; GHEORGHIADE, M.; ADAMS, K. F.. Vasopressin: A new target for the treatment of heart failure. **American Heart Journal**, v.146, n.1, p.9-18, 2003.

LEEB-LUNDBERG, L.M.F.; MARCEAU, F.; MÜLLER-ESTERL, W.; PETTIBONE, D. J.; ZURAW, B. L.. International Union of Pharmacology. XLV. Classification of Kinin Receptor Family: From Molecular Mechanisms to Pathophysiological Consequences. **Pharmacological Reviews**, 2005.

LEHN, C. R.; SALIS, S. M.; DE MATTOS, P. P.; ARRUDA, W.. Espécies arbóreas parasitadas por *Langsdorffia hypogaea* mart. (balanophoraceae) no pantanal da Nhecolândia, Corumbá-MS, Brasil. II Simpósio Internacional de Savanas Tropicas; IX Simpósio Nacional do Carreado. **ParlaMundi**, DF, Brasil, 2008.

LEVAL, X.D.; HANSON, J.; DAVID, J. L.; MASEREEL, B.; PIROTTE, B.; DOGNÉ, J. M.. New Developments on Thromboxane and Prostacyclin Moduladors Part II: Prostacyclin Moduladors. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, n.10, p. 1243-1252, 2004.

LIENHARD, G. E.; SHOT, J. W.; JAMES, D. E.; MUECKLER, M. M. How cells absorb glucose. **Sci.Amer.**, v. 266, p. 86-91, 1992.

LIU, I.M.; TZENG, T.F.; LIOU, S.S. *Abelmoschus moschatus* (MALVACEAE), an aromatic plant, suitable for medical or food uses to improve insulin sensitivity. **Phytother. Res.**, v.24, p.233-239, 2010.

LONN, E. The Clinical relevance of pharmacological blood pressure lowering mechanisms. **Can J Cardiol**, v. 20 Suppl B, p. 83B-88B. 2004.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. Farmacologia – Texto e Atlas. 6º ed. **Artmed**, 2010.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA, V. F.; GRYNBERG, N. F.; ECHEVARRIA, A.. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MCLELLAN, K. C. P.; BARBALHO, S. M.; CATTALINI, M.; LERARIO, A. C. *Diabetes mellitus* do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Rev. Nutr.**, v.20, n.5, p. 515-524, 2007.

MAHATTANATAWEE, K.; MANTHEY, J. A.; TALCOTT, S.T.; GOODNER, K.; BALDWIN, E.A.. **Total antioxidant activity and fiber content of select Floridagrown tropical fruits.** *J Agric Food Chem*, v. 54, p. 7355–7363, 2006

MAHLER, R.J.; ADLER, M.L. Clinical review 102: Type 2 Diabetes Mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. **Journal of Clinical Endocrine & Metabolism**, v. 84, n. 4, p. 1165-1169, 1999.

MALACHIAS, M.V.B.; SOUZA, W.K.S.B.; PLAVNIK, F.L.; RODRIGUES, C.I.S.; BRANDÃO, A.A.; NEVES, M.F.T.. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 107, Supl.3, p. 1-83, 2016.

MALAISSE, W.J. Glucose-sensing by the pancreatic B-cell: the mitochondrial part. **International Journal of Biochemistry**, v. 24, p. 693-701, 1992.

MALTA, D. C.; CEZÁRIO, A. C.; MOURA, L. D.; MORAIS NETO, O. L. D.; SILVA JUNIOR, J. B. D.. A construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 15, n. 3, p. 47-65, 2006.

MANACH, C.; SCALBERT, A.; MORAND, C.; RÉMÉSY, C.; JIMÉNEZ, L. Polyphenols: food sources and bioavailability. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.79, n.5, p.727-747, 2004.

MANSO, M. E. G.; CÂMARA, R.; SOUZA, S. A.; MACIEL, T. D.; FARINA, D. B. L.. Programa de gerenciamento de doenças crônicas em um plano. **Cienc Cuid Saude**, v. 15, n. 2, p. 321-327, 2016.

MARIN, A. M. F.. Pontencial nutritivo de frutos do cerrado: composição em minerais e componentes não convencional. 121. f. [Tese - Doutorado]. Universidade de Brasília, 2006.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-35, 2008.

MENDONÇA, A.C.A.M.; DA SILVA, M. A. P.; SEIXAS, E. N. C.; DOS SANTOS, M. A. F.. RUBIACEAE: ASPECTOS ECOLÓGICOS E REPRODUTIVOS. **Cadernos de Cultura e Ciência**, v. 12, n. 2, p. 8-20, 2013.

MINK, P.J.; SCRAFFORD, C.G.; BARRAJ, L.M.; HARNACK, L.; HONG, C.P.; JENNIFER, A.N.; JACOBS, D.R. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.85, p.895–909, 2007.

MION JUNIOR, D.; PIERIN, A.M.S; GUIMARÃES, A. Tratamento da hipertensão arterial. Respostas de médicos brasileiros a um inquérito. **Ass Med Bras**, 2001.

MITCHELL, R.N.; KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.. Robbins & Cotran-Fundamentos de Patologia, **Elsevier**, Rio de Janeiro, 2006.

MONCADA, S.; GRYGLEWSKI, R. J.; BUNTING, S.; VANE, J. R. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. **Nature**, v.263, n.5579, p.663-665, 1989.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília, DF: **Ministério da Saúde**, 2008.

_____. Caderno de Atenção Básica – Hipertensão Arterial Sistêmica. Disponível em: <<http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad15.pdf>> Acesso em: 21/10/2016.

MYERS, N.; MITTERMEIER, R. A.; MITTERMEIER, C. G.; DA FONSECA, G. A.; KENT, J.. Biodiversity hotspots for conservation priorities. **Nature**, v. 403, n. 6772, p. 853-858, 2000.

NACZK, M.; SHAHIDI F. Extraction and analysis of phenolics in food. **J. Chromatogr. A.**, v.1054, p.95-111, 2004.

NAKAZAWA, T.A. Particularidades de formulações para fitoterápicos. **Rev Racine**; v. 9, p.38-41,1999.

NETO, G.G. O saber tradicional pantaneiro: as plantas medicinais e a educação ambiental. **Revista eletrônica do mestrado em educação ambiental**, v. 17, p. 71-89, 2006.

NOGUCHI, N.; NIKI, E. Forum: Therapeutic Applications of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Human Disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 28, p. 1538–1546, 2000.

NOGUEIRA, L.J.; MONTANARI, C.A.; DONNICIA, C.L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Rev. Virtual Quim.**, v.1, n.3, p.227-240, 2009.

NOGUEIRA, L. Mais conforto e eficiência. **Pesquisa FAPESP – Ciência e Tecnologia no Brasil**, v. 89, p. 78- 79, 2003.

NORMAN, A.W.; LITWACK, G. Hormones. **Academic Press**, 2.ed., 1997.

OHARA-IMAIZUMI, M.; NAGAMATSU, S. Insulin exocytotic mechanism by imaging technique. **Journal of Biochemistry**, v. 140, p.1-5, 2006.

NOVAIS, A.M., NETO, G. G.; GUARIN, V. L. M.; PASA, M. C.. Os quintais ea flora local: um estudo na comunidade Jardim Paraíso, Cáceres-MT, Brasil. **Biodiversidade**, v. 10, n. 1, 2011.

OECD – Organisation for Economic Cooperation and Development. Guidelines for Testing of Chemical. Acute oral toxicity - Up-and-down-procedure. **OECD** (Ed.): Paris, 2008.

OGA, Z. Fundamentos de toxicologia. 2.ed. Editora **Atheneu**, São Paulo, p. 39 44, 2003.

OIKNINE, R.; MOORADIAN, A.D. Drug therapy of diabetes in the elderly. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 57, p. 231-239, 2003.

OLTHOF, M.R.; HOLLMAN, P.C.H.; KATAN, M.B.. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. **The Journal of nutrition**, v. 131, n. 1, p. 66-71, 2001.

OPIE, L. H. The Heart-Physiology, from cell to circulation. Philadelphia (New York): **Raven**, 1998.

ONG, K.C.; KHOO, H. Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats. **Life Sciences**, v. 67, p. 1695-705, 2000.

ORHAN, I.; KARTAL, M.; ABU-ASAKER, M.; SENOL, F.; YILMAZ, G.; SENER, B. Free radical scavenging properties and phenolic characterization of some edible plants. **Food Chemistry**, v. 114, p. 276-281, 2009.

PADILHA, P.C.; PINHEIRO, R.L. O papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle do câncer de mama. **Rev. bras. cancerol.**, v.50, n.3, p.251-260, 2004.

PEREIRA, G. F. A família Rubiaceae Juss. na vegetação ripária de um trecho do alto rio Paraná, Brasil, com ênfase à tribo Spermaceae. 54f. [Tese – Doutorado]. Dissertação (Mestrado em Ecologia de Ambientes Aquáticos Continentais)-Departamento de Biologia, Universidade Estadual do Maringá, Maringá, 2007.

PERICLEOUS M.; ROSSI R.E.; MANDAIR D.; WHYAND T.; CAPLIN M. E.. Nutrition and pancreatic cancer. **Anticancer research**, v. 34, n. 1, p. 9-21, 2014.

PERSSON, C.. Phylogeny of the neotropical *Alibertia* group (Rubiaceae), with emphasis on the genus *Alibertia*, inferred from ITS and 5S ribosomal DNA sequences. **American Journal of Botany**, v. 87, n. 7, p. 1018-1028, 2000.

PILKS, S. J.; GRANNER, D. K. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. **Ann Rev Physiol.**, v.54. p. 885-909, 1992.

PIETTA, P.G. Flavonoids as antioxidants. **J. Nat. Prod.**, v.63, n.7, p.1035-1042, 2000.

PIUVEZAM, G.; FREITAS, M. R. D.; COSTA, J. V.; FREITAS, P. A. D.; CARDOSO, P. M. D. O.; MEDEIROS, A. C. M.; MESQUITA, G. X. B.. Associated factors with costs of hospital admissions for infectious diseases in the elderly in a hospital in Natal, Rio Grande do Norte. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 23, n. 1, p. 63-68, 2015.

PONTES, L. M. D.; SOUSA, M. D. S. C. D.; LIMA, R. T. D.; CAMPOS, R. D.; GOMES, E. R. D. M.; SANTOS, G. L. D.; NASCIMENTO, J. A. D.. Prevalência de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis: impacto de 16 semanas de treinamento futebolístico em índices do estado nutricional e da aptidão física de praticantes de futebol society. **Rev Bras Med Esporte**, v. 12, p. 211-215, 2006.

PÓVOA, R. Hipertensão Arterial na Prática Clínica. **Atheneu**, 2007.

PRAXEDES, J.N.; MARCONDES, M. Rim e hipertensão. **Soc Cardiol ESP**, 1992.

PROIETTO, J. Mechanisms of insulin resistance caused by nutrient toxicity. **Hepatology Research**, v. 33, p. 87-91, 2005.

PULIDO, R.; BRAVO, L.; SAURA-CALIXTO, F. Antioxidant activity of dietary as determined by a modified ferric reducing/ antioxidant power assay. *Journal Agriculture and Food Chemistry*, v. 48, p. 3396-3402, 2000.

PUVANENDRAN, S.; WICKRAMASINGHE, A.; KARUNARATNE, D. N.; CARR, G.; WIJESUNDARA, D. S. A.; ANDERSEN, R.; KARUNARATNE, V.. Antioxidant Constituents from *Xylopia championii*. **Pharmaceutical Biology**, v. 46, n. 5, p. 352-355, 2008.

RANG, H. P.; DALE, M. M. Farmacologia. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2007.

RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v. 39, n. 5, p. 603-613, 2001.

REGO, R. A.; BERARDO, F. A.; RODRIGUES, S. S.; OLIVEIRA, Z. M.; OLIVEIRA, M. B.; VASCONCELLOS, C.; RAMOS, L. R.. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil). Metodologia e resultados preliminares. **Revista de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 277-285, 1990.

REZENDE, H.A.; COCCO M.I.M.. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Rev Esc Enferm USP**; v. 36, p.282-288, 2002.

RIVERA, J. P. T.. Dolorenodontología, 2005. Disponível em: <<http://www.monografias.com/trabajos26/dolor-odontologia/dolor-odontologia.shtml>>. Acesso em: 01 outubro. 2016.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; TARANTO, G. Patologia estrutural e funcional. 4. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Kogan**, p. 817-826, 1991.

ROCHA, M.S.. COMPOSTOS BIOATIVOS E. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE IN VITRO DE, and FRUTOS DO CERRADO PIAUIENSE. 93. f. [Dissertação - Mestrado]. Universidade Federal do Piauí, 2011.

RODRIGUES, A. D.; SCHEFFEL, T. B.; SCOLA, G.. Neuroprotective and anticonvulsant effects of organic and conventional purple grape juices on seizures in Wistar rats induced by pentylenetetrazole. **Neurochem. Int.** 60: 799-805, 2012.

ROESSNER, A.; KUESTER, D.; MALFERTHEINER, P.. Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. **Pathol. Res. Pract.** v. 204, p.511-524, 2008.

RYAN, G.B., MAJNO, G..Acute inflammation. A review. **American Journal of Pathology** 86, 183-276, 1977.

SAAD, G.A.; LÉDA, P.H.O; SÁ, I.M.; SEIXLACK, A.C. Fitoterapia Contemporânea: Tradição e Ciência na Prática Clínica. Rio de Janeiro: **Elsevier**, p.29-59, 2009.

SAID, O.; KHALIL, K.; FULDER, S.; AZAIZEH, H. Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank Region. **J. Ethnopharmacol.**, v. 83, p. 251-265, 2002.

SANGALLI, A.; VIEIRA, M.C.; ZARATE, N. A. H.. Levantamento e caracterização de plantas nativas com propriedades medicinais em fragmentos florestais e de cerrado de Dourados-MS, numa visão etnobotânica. **Acta Horticulturae.** , v.19, p.173 - 184, 2002.

SANTANA, L.F.. Efeitos do extrato etanólico das folhas de cagaiteira (*eugenia dysenterica* dc.) em camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina. [Dissertação-Mestrado], Campo Grande: UFMS, 2016.

SALVADOR, M. J.; PEREIRA, P. S.; FRANÇA, S. C.; CANDIDO, R. C.; ITO, I. Y.; DIAS, D. A.. Comparative study of antibacterial and antifungal activity of callus culture and adult plants extracts from *Alternanthera maritima* (Amaranthaceae). **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, n. 1-2, p. 131-136, 2004.

SALTIEL, A.R.; KAHN, C.R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v.414, p.799-806, 2001.

SALVETTI, A.; GHIADONI, L. Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 4 suppl 2, p. S25-S29, 2006.

SBC/SBH/SBN. O papel do rim no controle da pressão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v.3, n. 1, 2000. Disponível em: <<<http://www.sbh.org.br/revistas/2000/num1/parte7.pdf>>> . Acesso em: 15 ago. 2016.

SBC/SBH/SBN. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Brasilian Journal of Hypertension**. v. 17, n. 1, 2010. Disponível em: <<http://www.sbh.org.br/pdf/diretrizes_final.pdf>> . Acesso em: 15 ago. 2016.

SCHENK, S., SABERI, M.; OLEFSKY, J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **J. Clin. Investig.**, v. 118, p. 2992-3002, 2008.

SCHMIDT M.I.; DUNCAN, B. B.; E SILVA, G. A.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M.; MENEZES, P. R.. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949 – 1961, 2011.

SEYMOUR, E.M.; LEWIS, S.K.; URCUYO-LLANES, D.E.; TANONE, I.I.; KIRAKOSYAN, A.; KAUFMAN, P.B.; BOLLING, S.F. Regular tart cherry intake alters abdominal adiposity, adipose gene transcription, and inflammation in obesity-prone rats fed a high fat diet. **J. Med. Food.**, v.12, n.5, p. 935-942, 2009.

SERHAN, C.N., BRAIN, S.D., BUCKLEY, C.D., GILROY, D.W., HASLETT, C., SHARMA, J.N. Hypertension and the Bradkinin System. **Current Hypertension Reports** 2009.

SHARMA, J.N. Hypertension and the bradykinin System. *Current Hypertension reports*, v. 11, p. 178-181, 2009.

SHIBANO, M.; KAKUTANI, K.; TANIGUCHI, M.; YASUDA, M.; BABA, K.. Antioxidant constituents in the dayflower (*Commelina communis* L.) and their alpha-glucosidase-inhibitory activity. **Nat Med.**, v. 62, n. 3, p. 349-53, 2008.

SHOELSON, S. E. Insulin and other antidiabetic agents. Kirk- Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3. Ed., **John Wiley**, New York, v. 14, p. 662-676, 1995.

SILVA, F.A.M.; BORGES, M.F.M.; FERREIRA, M.A. Métodos para avaliação do grau de oxidação lipídica e da capacidade antioxidante. **Química Nova**, v. 22, n. 1, p. 94-103, 1999.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas III. Aplicação à insulina. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 39, p. 21-40, 2003.

SILVA, F.R.M.B.; SZPOGANICZ, B.; PIZZOLATTI, M.G.; WILLRICH, M.A.V.; SOUSA, E. Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 83, p. 33-37, 2002.

SILVA, T.T.DA.; VERGARA, L. B.; BANDEIRA, D. B.; SILVEIRA, M. P. P. R.; BRITO, M. V. H. A importância do estudo das plantas medicinais da Amazônia. **ANAIS DO CBMFC**, n. 12, p. 1038, 2013.

SILVELLO, C.L.C.. O uso de plantas medicinais e de fitoterápicos no SUS: uma revisão bibliográfica. 39f. [Trabalho de Conclusão de Curso - graduação] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

SIMIC, M. G.; JOVANOVIC, S. V.. Inactivation of oxygen radicals by dietary phenolic compounds in anticarcinogenesis. **ACS Symposium Series**, 1994.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P. A pesquisa ea produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, n. 1, p. 35-40, 2002.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. Florianópolis: **Ed. da UFSC**, Porto Alegre, 1999.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P. de; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org). Farmacognosia: da planta ao medicamento. Florianópolis: **Editora da UFSC**, Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2003.

SINGLETON, V. L.; ORTHHOFFER, R.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. M.. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. **Meth. Enzymol.** 299: 152-178, 1999.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, L. E. M. Sistema nervoso autônomo. **Rev Bras Med**, v. 51, n. 8, p. 1358-1360, 1994.

SHAHIDI, F.; WANASUNDARA, P. K.. Phenolic antioxidants. **Crit. Ver. Food Sci. Nutr.** 32: 67-103, 1992.

SHERWOOD, E.R.; TOLIVER-KINSKY, T.. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 18, n. 3, p. 385-405, 2004.

SOARES, S.E. Ácidos fenólicos como antioxidantes. **Rev. Nutr.**, v.15, n.1, p.71- 81, 2002.

SOARES, E. D. R.; MONTEIRO, E. B.; DA SILVA, R. C.; BATISTA, A.; SOBREIRA, F.; MATTOS, T.; DALEPRANE, J. B.. Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 3, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>. Acesso em: 19 de outubro de 2016.

SONG, M.J.; KIM, K.H.; YOON, J.M.H.; KIM, J.B. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. **Biochem. Bioph. Res. Co.**, v. 346, p.739–745, 2006.

SOTO-SOBENIS, A.; CASTILLO, B.; DELGADO, A.; GONZÁLEZ, A.; MONTENEGRO, R.. Alkaloid screening of herbarium samples of Rubiaceae from Panamá. **Pharmaceutical biology**, v.39, n.3, p.161-169, 2001.

SOUTO, A.L.; TAVARES, J.F.; SILVA, M.S.; DINIZ, M.F.F.M.D.; ATHAYDEFILHO, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Anti-Inflammatory activity of alkaloids: na update from 2000 to 2010. **Molecules**, v.16, p.8515-8534, 2011.

STAHL, W.; AUST, O.; SIES, H.; POLIDORI, M.C.. **Analysis of lipophilic antioxidants in human serum and tissues: Tocopherols and carotenoids**. *J Chromatogr*, v. 936, p. 83–93, 2001.

STOLAR, M.W.; HOOGWERF, B.J.; GORSHOW, S.M.; BOYLE, P.J.; WALES, D.O. Managing type 2 diabetes: going beyond glycemc control. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 14, n. 5, p. S2-S19, 2008.

SUTHERLAND, C., O'BRIEN, R. M., GRANNER, D. K. New connections in the regulation of PEPCK gene expression by insulin. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.**, v. 351, p. 191-199, 1996.

SUZUKI-KARASAKI, Y.; SUZUKI-KARASAKI, M.; UCHIDA, M.. Depolarization Controls TRAIL-Sensitization and Tumor-Selective Killing of Cancer Cells: Crosstalk with ROS. **Front. Oncol.** v. 4, p. 128, 2014.

TALHOUK, R.S.; KARAM, C.; FOSTOK, S.; EL-JOUNI, W.; BARBOUR, E.K. Anti-Inflammatory Bioactivities in Plant Extracts. **J. Med. Food**, v.10, n.1, p.1-10, 2007.

TAKEUKI, T.; NAKAO, M.; NOMURA, K.; INOUE, M., TSURUGANO; S. SHINOZAKI, Y.; YANO, E. Association of the metabolic syndrome with depression and anxiety in Japanese men: a 1-year cohort study. **Diabetes Metab Res Rev**, v.25, n.8, p.762-767, 2009.

TAHA, C.; KLIP, A. The insulin signaling pathway. **Journal of Membrane Biology**, v. 169, p. 1-12, 1999.

THARKUR, V.; ROBERT, R.; REISIN, E. Obesity, hypertension, and the heart. **Am J Med Sci**, 2001.

THOMSON, S. C.; BLANTZ, R. C. Glomerulotubular Balance, Tubuloglomerular Feedback, and Salt Homeostasis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, n. 12, p. 2272-2275, 2008.

TODD, J.F.; BLOOM, S.R. Incretins and peptides in the treatment of diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 24, p. 223-232, 2007.

TSAI, P.H.; LIU, J.J.; YEH, C.L.; CHIU, W.C.; YEH, S.L. Effects of Glutamine supplementation on oxidative stress-related gene expression and antioxidant properties in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes. **British J Nutr**, v. 107, p. 112-118, 2012.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** 39: 44-84, 2007.

VERBALIS, J.G. Disorders of body water homeostasis. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.17, p.471-503, 2003.

VETTER, M.L.; WADDEN, T.A.; LAVENBERG, J.; MOORE, R.H.; VOLGER, S.; PEREZ, J.L.; SARWER, D.B. ; TSAI, A.G. Relation of health-related quality of life to metabolic syndrome, obesity, depression and comorbid illnesses. **Int J Obes**, v.35 n. 8, p.1087-94, 2011.

VIEGAS, C.; DA SBOLZANI, V.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326, 2006.

VIMOLMANGKANG, S. et al. Productivity and quality of volatile oil extracted from *Mentha spicata* and *M. arvensis* var. *piperascens* grown by a hydroponic system using the deep flow technique. **Journal Natural Medicine**, v. 64, n. 1, p. 31-35, 2010.

VIRDIS, A., GHIADONI, L., TADDEI, S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. **Pflügers Archiv European Journal Physiology**, 2010.

WALDMAN, E.A.; SATO, A.P.S.. Trajetória das doenças infecciosas no Brasil nos últimos 50 anos: um contínuo desafio. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, p. 68, 2016.

WANG, C. C.; TSOU, C. L. The insulin A and B chains contain sufficient structural information to form the native molecule. **TIBS**. v.16, p. 279-281, 1991.

WEI, Y.; CHEN, K.; WHALEY-CONNELL, A.T.; STUMP, C.S.; IBDAH, J.A.; SOWERS, J.R. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** v.294: p.R673-680, 2008.

WHITE, M. F. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Mol Cell Biochem.**, v. 182, p. 3-11, 1998.

WOO, H.M.; KANG, J.H.; KAWADA, T.; YOO, H.; SUNG, M.K.; YU, R. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes. **Life sci.**, v.80, n.10, p.926-931, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, **World Health Organization**, 1999.

WHO. 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. 2008. <http://www.who.int/nmh/Actionplan-PC-NCD-2008.pdf> (acesso em 18 de outubro de 2016).

WHO. 2013–2020. Plan of action for the prevention and control of noncommunicable diseases. 2013. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=21346&lang=em. Acesso em 18 de outubro de 2016).

WHO. *WHO Fact Files: Ten facts on obesity*. Geneva: WHO. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/>. Acesso em: 18 de outubro de 2016.

XIA, X.; WENG, J. Targeting metabolic syndrome: Candidate natural agents. **J. Diabetes**, v.2, n.4, p.243–249, 2010.

ZAGO, A.S., ZANESCO, A. Nitric oxide, cardiovascular disease and physical exercise. São Paulo: **Arq. Bras. Cardiol.** v.87 n. 6, 2006.

ZANATTA, L.; DE SOUSA, E.; CAZAROLLI, L.H.; JUNIOR, A. C.; PIZZOLATTI, M. G.; SZPOGANICZ, B.; SILVA, F. R. M. B. Effect of crude extract and fractions from *Vitex megapotamica* leaves on hyperglycemia in alloxan-diabetic rats. **J Ethnopharmacol** v. 109, p. 151-155, 2007.

ZHANG, F.; LAVAN, B.E.; GREGOIRE, F.M. Selective modulators of PPARgamma activity: molecular aspects related to obesity and side-effects. **PPAR Res.**, art. nº 32696, 2007.

ZHAO, Y.; SCHULTZ, N.E.; TRUHLAR, D.G.. Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 2, n. 2, p. 364-382, 2006.

ZIMMERMANN, Alice Mesquita; KIRSTEN, Vanessa Ramos. Alimentos com função antioxidante em doenças crônicas: uma abordagem clínica. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 8, n. 1, p. 51-68, 2016.

5.1 Artigo 1

O artigo científico segue as normas do periódico internacional, ao qual foi submetido.

Journal of Ethnopharmacology

Title: *Alibertia edulis* (L.C. RICH.) A.C. RICH - A POTENT DIURETIC ARISING
FROM BRAZILIAN INDIGENOUS SPECIES