



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO MINISTRO PETRÔNIO PORTELLA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MAISA GOMES DA SILVA

**INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE E VASORRELAXANTE DE
UMA MANTEIGA DAS SEMENTES DO BACURI (*Platonia insignis*) EM MODELO
EXPERIMENTAL DE ESTRESSE OXIDATIVO E DISFUNÇÃO VASCULAR
INDUZIDOS POR ETANOL**

TERESINA
2025

MAISA GOMES DA SILVA

**INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE E VASORRELAXANTE DE
UMA MANTEIGA DAS SEMENTES DO BACURI (*Platonia insignis*) EM MODELO
EXPERIMENTAL DE ESTRESSE OXIDATIVO E DISFUNÇÃO VASCULAR
INDUZIDOS POR ETANOL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas da Universidade
Federal do Piauí, como requisito para obtenção do
título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Farmácia

Linha de Pesquisa: Farmacologia e Toxicologia de
Produtos Naturais e Sintéticos

Orientador: Prof. Dr. Daniel Dias Rufino Arcanjo
Co-orientador: Prof. Dr. José de Sousa Lima Neto

TERESINA
2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Universidade Federal do Piauí

Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco

Divisão de Representação da Informação

S586i Silva, Maisa Gomes da.

Investigação do potencial antioxidante e vasorrelaxante de uma manteiga das sementes do bacuri (*Platonia insignis*) em modelo experimental de estresse oxidativo e disfunção vascular induzidos por etanol / Maisa Gomes da Silva. – 2025.

200 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, 2026.

“Orientador: Prof. Dr. Daniel Dias Rufino Arcanjo”.

“Co-orientador: Prof. Dr. José de Sousa Lima Neto”.

1. *Platonia insignis* - Efeitos antioxidantes e vasoprotetores. 2. Estresse oxidativo. 3. Hipertensão. I. Arcanjo, Daniel Dias Rufino. II. Lima Neto, José de Sousa. III. Título.

CDD 615.32

MAISA GOMES DA SILVA

**INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE E VASORRELAXANTE DE
UMA MANTEIGA DAS SEMENTES DO BACURI (*Platonia insignis*) EM MODELO
EXPERIMENTAL DE ESTRESSE OXIDATIVO E DISFUNÇÃO VASCULAR
INDUZIDOS POR ETANOL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas da Universidade
Federal do Piauí, como requisito para obtenção do
título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Linha de Pesquisa: Farmacologia e Toxicologia de
Produtos Naturais e Sintéticos

Orientador: Prof. Dr. Daniel Dias Rufino Arcanjo
Co-orientador: Prof. Dr. José de Sousa Lima Neto

Aprovada em 08 de Dezembro de 2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Dias Rufino Arcanjo
Orientador – Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Prof. Dr. João Paulo Jacob Sabino
Membro interno – Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Profa. Dra. Adriana Maria Viana Nunes
Membro externo – Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Profa. Dra. Ana Karolinne da Silva Brito
Membro externo – Centro Universitário UNI-CET

Prof. Dr. Leonardo da Rocha Sousa
Membro externo – Instituto Federal do Piauí (IFPI)

Às mulheres que, com coragem silenciosa, se desdobram todos os dias como esposas, mães e acadêmicas. Àquelas que equilibram sonhos, responsabilidades e afetos, mesmo quando o mundo pesa demais. Que este estudo seja uma homenagem à força, à resiliência e ao amor que vocês derramam em tudo o que fazem.

AGRADECIMENTOS

Em Hebreus 11:1 lemos que “a fé é a certeza daquilo que esperamos e a prova das coisas que não vemos”. Foi sustentada por essa fé para conseguir enxergar que este dia chegaria. Durante quase cinco anos, precisei ser forte e me moldar às intempéries da vida. Nessa trajetória, enfrentamos uma pandemia, choramos a perda de entes queridos e também acolhemos novas vidas: tornei-me mãe, e meu orientador tornou-se pai pela terceira vez. Mudei de Estado, recomeçamos e tivemos a chance de nos reinventar.

Dizem que nenhum sonho alcança o próprio céu sozinho. É preciso mãos que sustentam, vozes que encorajam, braços que acolhem. É preciso apoio espiritual, emocional, intelectual e financeiro. É preciso amor que insiste, mesmo quando as forças vacilam. E foi esse amor, em tantas formas, que me trouxe até aqui.

Aos meus pais, **Oziel e Iranilde**, pelo investimento que ultrapassou o financeiro. Obrigada pelo suporte emocional, espiritual e pela disponibilidade física sempre que necessária. Por me ensinarem que raízes firmes permitem voar longe. Esta conquista é fruto da dedicação, do amor e da disciplina que vocês plantaram em mim ao longo de toda a vida.

Ao meu esposo, **Tiago**, pela compreensão nos dias de ausência, pelas palavras de ânimo quando, no auge do cansaço, pensei em desistir, e por aquele abraço firme que tantas vezes me sustentou. É uma graça ter você ao meu lado para dividir as lutas e celebrar as vitórias.

Ao meu filho, **Levi**, que me ensinou o valor do tempo e mostrou que algumas pausas são, na verdade, encontros com aquilo que tem valor imensurável.

À minha irmã, **Maeli**, por ser minha rede de apoio e por estar presente para o Levi quando precisei estar ausente. Seu amor e disponibilidade foram essenciais.

Aos familiares e amigos, pelas orações, palavras de afeto e incentivo que me fortaleceram nos momentos de fraqueza. Vocês ajudaram a sustentar esta caminhada.

Ao meu orientador, mestre e amigo, **Daniel Arcanjo**, agradeço pelo compromisso, dedicação, paciência e olhar humano. Obrigada por acreditar naquela menina ainda no primeiro semestre da graduação e por instigar nela novos sonhos. Por investir tempo, conhecimento e confiança em cada etapa da minha formação, desde o programa Jovens Talentos para a Ciência até o Doutorado. Entre idas e vindas, são 13 anos de uma caminhada que me orgulha profundamente.

À **Universidade Federal do Piauí (UFPI)** e a todos os seus colaboradores – gestores, professores, técnicos e terceirizados – por todo o suporte e infraestrutura necessários para que este projeto se realizasse.

Ao **PPGCF** (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas), pelo incentivo e compromisso com a pesquisa; e ao **NTF** (Núcleo de Tecnologia Farmacêutica), pela estrutura oferecida.

Ao **LINT** (Laboratório Interdisciplinar de Neurociências e Toxicologia), onde grande parte desta pesquisa foi desenvolvida, e ao **LAFMOL** (Laboratório de Estudos Funcionais e Moleculares em Fisiopatologia), pela força, dedicação e companheirismo. Foi pelo trabalho de muitas mãos que esta tese encontrou espaço para nascer e crescer.

À **Universidade Federal do Maranhão (UFMA)**, na pessoa do **Prof. Dr. Antônio Carlos Romão Borges** e do **Prof. Dr. José de Sousa Lima Neto**, que gentilmente cederam seus espaços para o cumprimento das atividades acadêmicas.

À banca avaliadora, pelo tempo e pela valiosa contribuição para o amadurecimento desta pesquisa e da minha trajetória acadêmica.

E, por fim, ao meu Deus, ofereço minha gratidão mais profunda. Foi Ele quem me permitiu chegar até aqui cercada pelos meus bens mais preciosos; quem me sustentou com amor, cuidado e disciplina em cada passo desta jornada. O caminho exigiu esforço, renúncia e resiliência... mas, ainda assim, Ele cuidou de cada detalhe, alinhou cada encontro, fortaleceu cada decisão e iluminou cada madrugada difícil, para que este dia se tornasse real e de valor inestimável.

Em Jeremias 29:11, Ele nos lembra: *“Porque sou eu que conheço os planos que tenho para vocês, diz o Senhor, planos de fazê-los prosperar e não de causar dano, planos de dar a vocês esperança e um futuro”*. Hoje, ao olhar para trás e para tudo o que floresceu, compreendo, de forma ainda mais viva, a verdade desta promessa.

É justo que muito custe o que muito vale.

Sta. Teresa Duitola

RESUMO

O presente estudo investigou os efeitos antioxidantes e vasoprotetores de uma manteiga industrializada obtida das sementes de *Platonia insignis* Mart. (MIB) em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol, visando sua potencial aplicação no tratamento de doenças cardiovasculares. Inicialmente, foram revisados os mecanismos do estresse oxidativo na fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica, destacando o papel das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio na disfunção endotelial e os efeitos deletérios do etanol sobre o sistema cardiovascular, bem como o potencial de compostos antioxidantes em restabelecer o equilíbrio redox. Em seguida, por meio de revisão sistemática baseada no protocolo PRISMA, foi realizada uma análise da literatura científica e de patentes publicada entre 2001 e 2020, evidenciando o uso de plantas medicinais no manejo da hipertensão e os mecanismos de ação dos seus princípios ativos. O estudo também abordou o potencial terapêutico de *P. insignis*, espécie amazônica da família Clusiaceae, reconhecida por seus metabólitos bioativos com propriedades antioxidantes. Revisões fitoquímicas indicaram que diferentes partes da planta e compostos isolados, como a benzofenona garcinielliptona FC e a xantona γ -mangostina, apresentam capacidade de inibir a peroxidação lipídica, sequestrar radicais livres e modular vias celulares associadas ao estresse oxidativo, incluindo NRF2 e SIRT1, além de inibir enzimas pró-oxidantes como xantina oxidase e NADPH oxidase. Por fim, a investigação experimental *in vivo* com ratas Wistar demonstrou que a MIB, em doses de 25 e 50 mg/kg, modulou marcadores bioquímicos e antioxidantes, atenuou alterações histopatológicas hepáticas e cardíacas induzidas pelo etanol e melhorou a reatividade vascular, promovendo vasoconstrição adequada e vasorrelaxamento endotelial. Os resultados evidenciam que a manteiga de *P. insignis* possui potencial cardioprotetor frente ao estresse oxidativo e à disfunção vascular induzidos pelo etanol, reforçando a necessidade de estudos adicionais para elucidar seus mecanismos de ação e consolidar seu uso terapêutico.

Palavras-chave: *Platonia insignis*; estresse oxidativo; antioxidante; vasorrelaxante; hipertensão; etanol.

ABSTRACT

This study investigated the antioxidant and vasoprotective effects of an industrially produced butter obtained from the seeds of *Platonia insignis* Mart. (MIB) in an experimental model of ethanol-induced oxidative stress, aiming at its potential application in the treatment of cardiovascular diseases. Initially, the mechanisms of oxidative stress in the pathophysiology of systemic arterial hypertension were reviewed, highlighting the role of reactive oxygen and nitrogen species in endothelial dysfunction and the deleterious effects of ethanol on the cardiovascular system, as well as the potential of antioxidant compounds to restore redox balance. Subsequently, through a systematic review based on the PRISMA protocol, an analysis of the scientific literature and patents published between 2001 and 2020 was carried out, highlighting the use of medicinal plants in the management of hypertension and the mechanisms of action of their active principles. The study also addressed the therapeutic potential of *P. insignis*, an Amazonian species of the Clusiaceae family, recognized for its bioactive metabolites with antioxidant properties. Phytochemical reviews have indicated that different parts of the plant and isolated compounds, such as the benzophenone garcinielliptone FC and the xanthone γ -mangostin, have the ability to inhibit lipid peroxidation, scavenge free radicals, and modulate cellular pathways associated with oxidative stress, including NRF2 and SIRT1, as well as inhibit pro-oxidant enzymes such as xanthine oxidase and NADPH oxidase. Finally, in vivo experimental investigation with Wistar rats demonstrated that MIB, at doses of 25 and 50 mg/kg, modulated biochemical and antioxidant markers, attenuated hepatic and cardiac histopathological alterations induced by ethanol, and improved vascular reactivity, promoting adequate vasoconstriction and endothelial vasorelaxation. The results show that *P. insignis* butter has cardioprotective potential against oxidative stress and vascular dysfunction induced by ethanol, reinforcing the need for further studies to elucidate its mechanisms of action and consolidate its therapeutic use.

Keywords: *Platonia insignis*; oxidative stress; antioxidant; vasorelaxant; hypertension; ethanol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Resumo gráfico das principais vias produtoras de espécies reativas, suas funções orgânicas e biomarcadores produzidos pelo estresse oxidativo	26
Figura 2 – Ações das espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (ERONs) no organismo	30
Figura 3 – Esquema representativo dos principais sistemas de defesa enzimática endógena de todas as células	34
Figura 4 – Esquema ilustrativo do panorama das DCNT no mundo e no Brasil	39
Figura 5 – Ilustrativo dos mediadores do estresse oxidativo no desenvolvimento e progressão das DCV	40
Figura 6 – Principais vias fisiopatológicas que colocam o estresse oxidativo como elemento central na gênese e progressão da hipertensão arterial	42
Figura 7 – Esquema ilustrativo das principais alterações causadas pelo estresse oxidativo no desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica	46
Figura 8 – Esquema ilustrativo das principais vias produtoras de espécies reativas desencadeada pelo etanol e suas implicações no desenvolvimento da hipertensão arterial	49
Figura 9 – Principais mecanismos e vias de sinalização envolvidos no controle da pressão arterial	54
Figura 10 – Processo do protocolo de pesquisa e seleção de artigos científicos sobre produtos naturais com atividade anti-hipertensiva	56
Figura 11 – <i>Platonia insignis</i> Mart.....	90
Figura 12 – (a) <i>Platonia insignis</i> Mart. árvore; (b) flores de bacuri; (c) fruto do bacuri; (d) polpa (endocarpo) do fruto; (e) semente de bacuri.....	91
Figura 13 – Principais usos culinários e gastronômicos do bacuri.....	92
Figura 14 – Potenciais vias de atuação dos metabólitos presentes na <i>Platonia insignis</i> no controle do balanço redox celular.....	97
Figura 15 – Representação esquemática do preparo da solução da manteiga industrializada do bacuri	106
Figura 16 – Representação esquemática do protocolo experimental	107
Figura 17 – Diagrama esquemático de uma preparação de anel de aorta de ratos em banho de órgãos.....	109
Figura 18 – A) Esquema representativo da resposta vascular à curva concentração-resposta à PE; B) Esquema representativo da resposta vascular à curva concentração-resposta à Ach ou NPS	110

Figura 19 – Representação esquemática das etapas da análise histopatológica	112
Figura 20 – Metabolismo oxidativo do etanol.....	122
Figura 21 – Esquema ilustrativo do ciclo de oxidação e redução de GSH/GSSG na regulação da homeostase redox e os efeitos da NAC	124
Figura 22 – Fotomicrografia do tecido hepático de ratas em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol submetidos ao tratamento com MIB na dose de 25 e 50 mg/kg	132
Figura 23 – Fotomicrografia do tecido cardíaco de ratas em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol submetidos ao tratamento com MIB na dose de 25 e 50 mg/kg	135

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição das principais famílias botânicas utilizadas em pesquisas científicas sobre produtos naturais com atividade anti-hipertensiva publicadas nos portais das bibliotecas virtuais BVS, CAPES e SciELO (2001-2020)	57
Gráfico 2 – (a) Porcentagens das principais partes da planta escolhida; (b) Porcentagens dos principais métodos extrativos usados para obter diferentes produtos naturais com atividade anti-hipertensiva, recuperados das bibliotecas BVS, CAPES e SciELO (2001-2020)	59
Gráfico 3 – Distribuição dos mecanismos anti-hipertensivos elucidados nas pesquisas científicas de produtos naturais com atividade anti-hipertensiva publicadas nas bibliotecas virtuais Portal BVS, CAPES e SciELO (2001-2020).....	80
Gráfico 4 – Distribuição de patentes depositadas de acordo com o escritório depositário no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Brasil), USPTO (Escritório Europeu de Patentes), EPO (Escritório Europeu de Patentes), OMPI (Organização Mundial da Propriedade Intelectual e no LATIPAT.....	81
Gráfico 5 – Evolução dos depósitos de patentes nos últimos 20 anos com base no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Brasil), USPTO (United States Patent and Trademark Office), EPO (European Patent Office), WIPO (World Intellectual Property Organization).....	82
Gráfico 6 – Número de estudos e suas respectivas atividades biológicas do bacuri descritas na literatura.....	96
Gráfico 7 – Avaliação dos parâmetros séricos das aminotransferases em ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral	114
Gráfico 8 – Avaliação dos parâmetros bioquímicos séricos em ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral.....	115
Gráfico 9 – Índice de colesterol total e triglicerídeos das ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral	117
Gráfico 10 – Quantidade de lipoproteínas plasmáticas no sangue das ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral	117
Gráfico 11 – Efeitos do tratamento da MIB (25 ou 50 mg/kg/dia) sobre o índice aterogênico (IA), índice de risco arterial coronariano (IRC), e risco cardíaco (CT/HDL) em ratas Wistar fêmeas.....	118
Gráfico 12 – Concentrações plasmáticas de glicose em ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral	121

Gráfico 13 – Avaliação da atividade antioxidante da MIB no plasma de animais pré-tratados com etanol 20%, através da medida da capacidade protetora contra a lipoperoxidação de membrana	123
Gráfico 14 – Efeitos da MIB sobre a atividade da glutathione eritrocitária em animais submetidos ao tratamento com etanol 20%	125
Gráfico 15 – Efeitos da MIB na atividade da catalase em animais submetidos ao tratamento com etanol 20%	127
Gráfico 16 – Efeitos da MIB sobre a atividade da mieloperoxidase plasmática em animais submetidos ao tratamento com etanol 20%	129
Gráfico 17 – Avaliação da responsividade à fenilefrina em anéis aórticos de ratas Wistar tratadas com a MIB nas doses de 25 e 50 mg/kg em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol 20%.....	138
Gráfico 18 – Avaliação da responsividade à acetilcolina (Ach) em anéis aórticos de ratas Wistar tratadas com a MIB nas doses de 25 e 50 mg/kg em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol 20%.....	141
Gráfico 19 – Avaliação da responsividade ao nitroprussiato de sódio (NPS) em anéis aórticos de ratas Wistar tratadas com a MIB nas doses de 25 e 50 mg/kg em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol 20%.....	142
Gráfico 20 – Comparativo da responsividade à acetilcolina e ao nitroprussiato de sódio (NPS) em anéis aórticos de ratas Wistar em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol. Os valores são representados como a média $\pm$ EPM de n =8 animais por grupo	143

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio e suas características no organismo	29
Quadro 2 – Principais biomarcadores do estresse oxidativo: características, detecção e aplicações clínicas	33
Quadro 3 – Enzimas antioxidantes: isoformas, localização e funções.....	35
Quadro 4 – Principais antioxidantes exógenos e seus mecanismos de ação	36
Quadro 5 – Doenças crônicas não transmissíveis associadas ao estresse oxidativo persistente	38
Quadro 6 – Demonstrativos do efeito do etanol na pressão arterial em modelos experimentais	47
Quadro 7 – Constituintes químicos relacionados ao efeito anti-hipertensivo da espécie, mecanismos de ação, modelo de estudo utilizado e outras informações relevantes nas publicações de 2001-2020	61
Quadro 8 – Principais classes de metabólitos secundários identificados na <i>Platonia insignis</i>	93
Quadro 9 – Principais classes e representantes identificados na <i>Platonia insignis</i> com potencial antioxidante, segundo registros científicos	98
Quadro 10 – Atividades farmacológicas do bacuri sobre os processos oxidativos e o sistema cardiovascular descritos na literatura	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características hepáticas encontradas na análise histopatológicas de animais em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol e submetidos ao tratamento com MIB na dose de 25 e 50 mg/kg..... 133

Tabela 2 – Características cardíacas encontradas na análise histopatológicas de animais em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol e submetidos ao tratamento com MIB na dose de 25 e 50 mg/kg..... 136

ABREVIATURAS E SIGLAS

Ach	Acetilcolina
ADH	Hormônio Antidiurético
ALD	Doença Hepática Associada ao Álcool
ALT	Alanina aminotransferase
AMPc	Monofosfato Cíclico de Adenosina
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
ANOVA	Análise de Variância
AST	Aspartato aminotransferase
BBI	Manteiga da Semente de <i>Platonia insignis</i>
BH ₄	Tetrahidrobiopterina
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
Ca ⁺²	Cálcio
CAT	Catalase
CE	Células Endoteliais
CMLV	Células Musculares Lisas Vasculares
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CoQ10	Coenzima Q10
COX	Ciclooxigenase
CT	Colesterol Total
DC	Débito Cardíaco
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
EDCF	Fator Contracturante Derivado do Endotélio
EDHF	Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
EH-Pi	Extrato Hidroalcoólico das flores de <i>P. Insignis</i>
EHSB	Extrato Hexânico das Sementes do Bacuri
EHSB:βCD	Extrato Hexânico das Sementes do Bacuri complexado com β-ciclodextrina
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EM	Esclerose Múltipla
eNOS	Óxido Nítrico Sintetase endotelial
EO	Estresse Oxidativo
EPM	Erro Padrão da Média
EPO	European Patent Office
ER	Espécies Reativas
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
ET-1	Endotelina-1
FA	Fosfatase Alcalina
FAPEPI	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GB-1a	Flavanona-(3→8'')-flavanona
GB-2a	Naringenina-(3→8'')-eriodictiol

GFC	Garcinielliptona FC
GMPc	Monofosfato Cíclico de Guanosina
GPx	Glutathione Peroxidase Eritrocitária
GSH	Glutathione Reduzida
GS-R	Glutathione Redutase
GSSG	Glutathione Oxidada
H ₂ O	Molécula de Água
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HNO ₂	Ácido Nitroso
IA	Índice Aterogênico
IC	Insuficiência Cardíaca
ICAM1	Molécula de Adesão Intercelular-1
IL-6	Interleucina-6
iNOS	Óxido Nítrico Sintetase Induzível
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
IP ₃	Inositol 1,2,4 Trifosfato
IRC	Índice de risco arterial coronariano
LAGO	Laboratório de Geoquímica Orgânica
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
L-NAME	Éster Metílico de N-nitroarginina
LO	Lipoxigenase
MCs	Células mesangiais
MDA	Malondialdeído
MIB	Manteiga Industrializada do Bacuri
MPO	Mieloperoxidase
Na ⁺	Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
NAD(P)H	Fosfato de Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina (forma reduzida)
NADP ⁺	Fosfato de Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina (forma oxidada)
NaHPO ₂	Fosfato monobásico de sódio
NF-κβ	Fator Nuclear-κβ
-NH ₂	Radical Amino
nNOS	Óxido Nítrico Sintetase neuronal
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintetase
NOX	NADPH oxidase
NPS	Nitroprussiato de Sódio
NRF2	Fator Nuclear Eritroide 2 relacionado ao Fator 2
NTF	Núcleo de Tecnologia Farmacêutica
O ₂	Oxigênio
O ₂ ⁻	Ânion Superóxido
OECD	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OH ⁻	Radical Hidroxila
OMPI	Organização Mundial da Propriedade Intelectual
OMS	Organização Mundial de Saúde

ONOO ⁻	Peroxinitrito
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PE	Fenilefrina
pH	Potencial Hidrogeniônico
PT	Proteínas Totais
RL	Radicais Livres
RNA	Ácido Ribonucleico
Rpm	Rotações por minuto
RPV	Resistência Vascular Periférica
SciELO	Scientific Electronic Library Online
sGC	Ciclase de Guanilil Solúvel
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SIRT1	Sirtuina 1
SNC	Sistema Nervoso Central
SN-NP	Grupos Sulfidril não Proteico
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SOD	Superóxido Dismutase
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde
TBA	Ácido Tiobarbitúrico
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TG	Triglicerídeo
TGF-β 1	Fator de Crescimento Transformador beta 1
TNF-α	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
TXA2	Tromboxano A2
UFPI	Universidade Federal do Piauí
USPTO	United States Patent and Trademark Office
VCAM1	Molécula de adesão celular vascular 1
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	Lipoproteína de muita baixa densidade
WIPO	World Intellectual Property Organization
XO	Xantina-oxidase

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS	21
OBJETIVOS	23
Objetivo Geral.....	23
Objetivos Específicos	23
 CAPÍTULO I – ESTRESSE OXIDATIVO, ETANOL E ANTIOXIDANTE NA FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	 25
Resumo.....	25
1.1 Introdução	26
1.2 Principais oxidantes e suas características químicas e celulares	28
1.3 Biomarcadores do estresse oxidativo: relevância, medição e aplicações	32
1.4 Sistema antioxidante endógeno: componentes e mecanismos de ação.....	33
1.4.1 Enzimas antioxidantes: mecanismos de ação e relevância fisiopatológica.....	34
1.4.2 Antioxidantes não enzimáticos: papel complementar e cofatores essenciais	36
1.5 Doenças crônicas não transmissíveis e o estresse oxidativo	36
1.6 Estresse oxidativo e hipertensão arterial sistêmica	41
1.6.1 Disfunções no metabolismo do óxido nítrico e fisiologia vascular	43
1.6.2 Indução da resposta inflamatória	43
1.6.3 Interação com o Sistema Renina-Angiotensina	44
1.6.4 Alterações da fisiologia renal.....	44
1.6.5 Interação com Sistema Nervoso Central (SNC).....	44
1.6.6 Alterações morfofuncionais da parede vascular	45
1.7 Efeitos do etanol sobre a pressão arterial.....	46
1.8 Conclusão.....	50
 CAPÍTULO II – PRODUTOS NATURAIS NO TRATAMENTO DA HAS - REVISÃO SISTEMÁTICA E PROSPECTIVA.....	 52
Resumo.....	52
2.1 Introdução	53
2.2 Material e métodos.....	55

2.3 Resultados e discussão	56
2.4 Conclusão.....	82
Agradecimentos.....	83

CAPÍTULO III – O POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA *Platonia*

***insignis* Mart. FRENTE AOS PROCESSOS OXIDATIVOS**

RELACIONADOS ÀS DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	85
Resumo.....	85
3.1 Introdução	86
3.2 Metodologia	87
3.3 Plantas medicinais e o estresse oxidativo	87
3.4 <i>Platonia insignis</i> Mart.	89
3.4.1 Aspectos gerais.....	89
3.4.2 Constituintes químicos: da identificação aos potenciais efeitos terapêuticos	92
3.4.3 Atividades biológicas: processos oxidativos e o sistema cardiovascular.....	98

CAPÍTULO IV – EFEITOS ANTIOXIDANTES E VASOPROTETORES

DA MANTEIGA DE *PLATONIA INSIGNIS* EM MODELO DE ESTRESSE

OXIDATIVO POR ETANOL	102
Resumo.....	102
4.1 Introdução	103
4.2 Materiais e métodos	105
4.2.1 Obtenção da manteiga de <i>P. insignis</i> (MIB)	105
4.2.2 Animais	105
4.2.3 Preparo das soluções	105
4.2.3.1 Solução da manteiga industrializada do bacuri (MIB).....	105
4.2.3.2 Solução de N-Acetilcisteína 200 mg/kg.....	106
4.2.4 Delineamento experimental	106
4.2.5 Coleta de amostras biológicas e processamento de tecidos	108
4.2.6 Avaliação da atividade vasorrelaxante <i>ex vivo</i> da MIB em anéis de aorta	108
4.2.6.1 Preparações de anéis de artéria aorta.....	108
4.2.6.2 Avaliação da reatividade vascular <i>ex vivo</i> à fenilefrina, acetilcolina e ao nitroprussiato de sódio	109

4.2.7 Avaliação da atividade antioxidante da MIB	110
4.2.7.1 Efeito da MIB sobre a atividade plasmática da mieloperoxidase (MPO) ...	110
4.2.7.2 Determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) ...	110
4.2.7.3 Determinação da concentração de grupos sulfídricos não protéicos (glutathiona – GSH) nos eritrócitos	111
4.2.7.4 Efeito da MIB sobre a atividade da Catalase (CAT) nos eritrócitos	111
4.2.7.5 Dosagem de hemoglobina no hemolisado	112
4.2.8 Análise histopatológica	112
4.2.9 Análise estatística	113
4.3 Resultados e Discussão	113
4.3.1 Avaliação bioquímica	113
4.3.2 Avaliação antioxidante	121
4.3.3 Avaliação histopatológica	130
4.3.4 Reatividade vascular	136
 CONCLUSÃO	 144
 REFERÊNCIAS	 145

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem entre as principais causas de mortalidade mundial e são caracterizadas por processos fisiopatológicos complexos e multifatoriais (Benjamin *et al.*, 2019). Entre esses mecanismos, destaca-se a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO), cuja origem principal se encontra nas mitocôndrias (Kattoor *et al.*, 2017; Samman *et al.*, 2017; Holmström, Finkel, 2014).

Embora desempenhem funções fisiológicas essenciais, como sinalização celular, defesa imune e modulação enzimática (Finkel, 2011; del Río, 2015) o desequilíbrio entre sua produção e os mecanismos antioxidantes resulta em estresse oxidativo, condição amplamente associada ao desenvolvimento de diversas patologias. No contexto das DCV, esse desequilíbrio reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico, favorecendo vasoconstrição, aterogênese, disfunção endotelial e arritmias (del Río, 2015; Prado *et al.*, 2021; Batty *et al.*, 2020).

O consumo crônico de etanol tem sido amplamente associado à indução de estresse oxidativo e ao aumento da pressão arterial, contribuindo para o desenvolvimento e progressão da hipertensão arterial (Piano, 2017; Phillips *et al.*, 2020). O etanol promove alterações redox em células endoteliais e miocárdicas, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e reduz a atividade de sistemas antioxidantes, culminando em disfunção endotelial, vasoconstrição e lesão vascular (Ceron *et al.*, 2018; Padovan *et al.*, 2023). Esses efeitos evidenciam a relevância de modelos experimentais de estresse oxidativo induzido por etanol para investigar intervenções terapêuticas capazes de modular o equilíbrio redox e prevenir complicações cardiovasculares.

Diante da relevância da via oxidativa na gênese das DCV, intensifica-se a busca por alternativas terapêuticas baseadas em antioxidantes naturais capazes de modular o desequilíbrio redox. Nesse cenário, o bacuri (*Platonia insignis* Mart.), espécie amazônica rica em metabólitos bioativos, tem despertado crescente interesse científico devido às suas potenciais propriedades antioxidantes, vasorrelaxantes e anti-inflamatórias relatadas em diferentes estudos fitoquímicos e farmacológicos (Costa Júnior, 2011a, 2011b; Arcanjo *et al.*, 2014; Silva, 2019; Lindoso *et al.*, 2022).

Com base nessas evidências e no potencial terapêutico dos produtos naturais, esta tese teve como objetivo geral investigar os efeitos antioxidantes e vasorrelaxantes de uma manteiga industrializada obtida das sementes de *Platonia insignis* (MIB) em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol, utilizando ensaios *in vivo* e *ex vivo*.

A estrutura do trabalho foi organizada em quatro capítulos integrados. O **Capítulo I** apresenta os fundamentos teóricos sobre o estresse oxidativo, os efeitos deletérios do etanol no sistema cardiovascular e o papel dos antioxidantes na modulação do desequilíbrio redox. O **Capítulo II** reúne uma revisão sistemática sobre o uso de produtos naturais no manejo da hipertensão arterial, contemplando tendências científicas e tecnológicas observadas nos últimos 20 anos. O **Capítulo III** descreve o potencial farmacológico da *P. insignis*, abordando seus compostos bioativos e mecanismos associados às vias antioxidantes. Por fim, o **Capítulo IV** apresenta a investigação experimental com a MIB em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol, avaliando parâmetros bioquímicos, histológicos e de reatividade vascular.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Investigar os efeitos antioxidantes e vasorrelaxantes induzidos por uma manteiga industrializada obtida das sementes de *Platonia insignis* Mart. (MIB) em modelo de estresse oxidativo, através de ensaios *in vivo* e *ex vivo*, para potencial aplicação no tratamento das doenças cardiovasculares.

Objetivos Específicos

- Descrever os mecanismos fisiopatológicos do estresse oxidativo e da toxicidade induzida pelo etanol, destacando sua relevância para as doenças cardiovasculares e o papel de agentes antioxidantes na prevenção desses danos;
- Realizar uma análise sistemática e prospectiva da literatura sobre produtos naturais bioativos utilizados no manejo da hipertensão arterial sistêmica, contextualizando a aplicação farmacológica de fitocompostos com atividade cardiovascular;
- Caracterizar os compostos bioativos presentes nas sementes de *Platonia insignis* e discutir seu potencial farmacológico frente aos processos oxidativos envolvidos nas doenças cardiovasculares;
- Avaliar o efeito antioxidante da MIB em ratas submetidas a modelo de estresse oxidativo induzido por etanol, por meio da análise de parâmetros bioquímicos plasmáticos e marcadores de estresse oxidativo em plasma e eritrócitos;
- Investigar a resposta funcional vascular, por meio de análises de reatividade arterial, para determinar o potencial vasorrelaxante e a proteção endotelial promovidos pela manteiga de *Platonia insignis*;
- Analisar alterações histopatológicas no fígado e no coração de ratas submetidas ao modelo de estresse oxidativo induzido por etanol e tratadas com MIB 25 e 50 mg/Kg.

Capítulo I

Revisão Narrativa

CAPÍTULO I – ESTRESSE OXIDATIVO, ETANOL E ANTIOXIDANTE NA FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Resumo

Espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs) são subprodutos do metabolismo celular que, em níveis fisiológicos, atuam em processos essenciais, como sinalização celular e defesa imunológica. Contudo, seu excesso, não compensado pelos sistemas antioxidantes, caracteriza o estresse oxidativo, um fator central na patogênese de doenças crônicas, especialmente as cardiovasculares. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) destaca-se como condição multifatorial associada à disfunção endotelial mediada por esse desequilíbrio redox. Assim, este capítulo tem como objetivo investigar a influência do estresse oxidativo na fisiopatologia da HAS e discutir os potenciais efeitos moduladores do etanol e de compostos antioxidantes. Para isso, realizou-se uma revisão narrativa da literatura nas bases PubMed, SciELO, BVS e Periódicos da CAPES utilizando os descritores: espécies reativas, estresse oxidativo, antioxidantes, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e etanol. Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, de diferentes tipos de estudo (clínicos, revisões, teses e dissertações). Foram excluídas publicações fora do escopo temático ou em idiomas distintos dos mencionados. A análise dos estudos evidenciou que o estresse oxidativo exerce papel fundamental na fisiopatologia da HAS, contribuindo para a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e promovendo disfunção endotelial. O consumo crônico de etanol intensifica esses efeitos ao aumentar a geração de EROs, agravando a lesão vascular e a elevação pressórica. Por outro lado, compostos antioxidantes – enzimáticos e não enzimáticos – mostraram potencial em restaurar o equilíbrio redox, atenuar os efeitos deletérios do etanol e melhorar a função endotelial. Dessa forma, a interação entre estresse oxidativo, etanol e sistemas antioxidantes constitui um eixo crucial na compreensão da HAS. A elucidação desses mecanismos biomoleculares pode direcionar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes na prevenção e controle das doenças cardiovasculares.

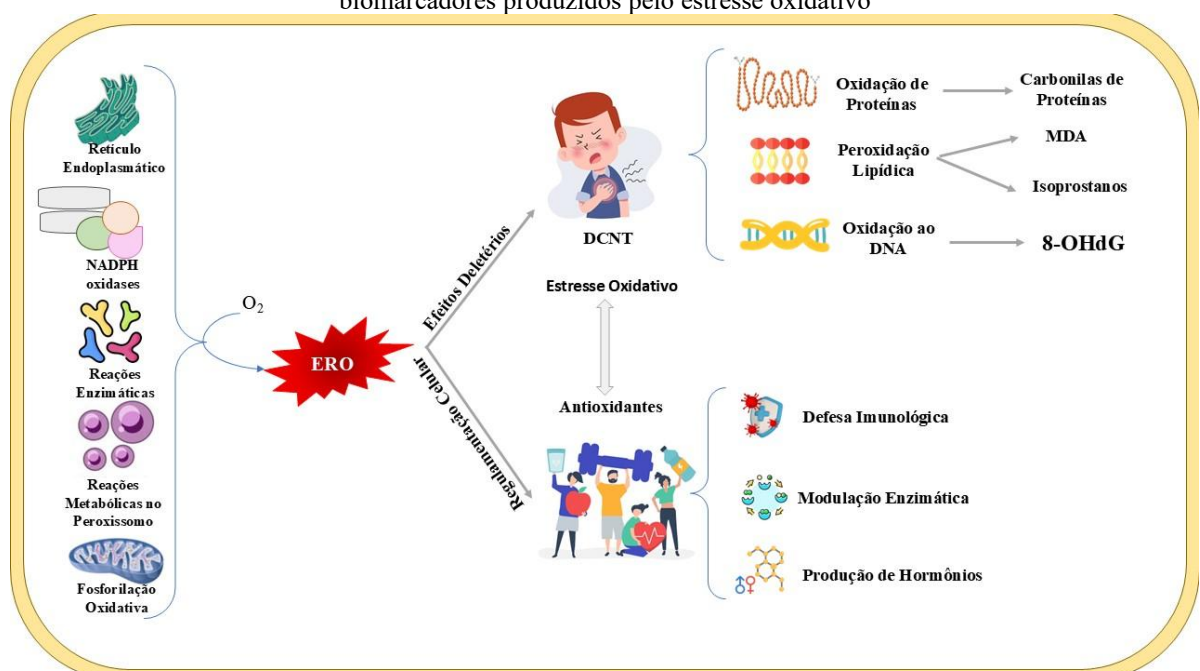
Palavras-chave: estresse oxidativo; antioxidantes; etanol; hipertensão arterial; doenças cardiovasculares.

1.1 Introdução

As espécies reativas de oxigênio (EROs) constituem um conjunto de moléculas reativas e radicais livres derivados do oxigênio molecular (del Río, 2015). No contexto celular, as mitocôndrias representam as principais fontes endógenas de EROs, com destaque para a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH) como cofator central no processo de geração desses oxidantes. Diversas enzimas, incluindo xantina oxidase (XO), óxido nítrico sintase (NOS), ciclooxigenases (COX), lipoxigenases (LO) e enzimas do citocromo P450, além de organelas como os peroxissomos e o retículo endoplasmático, também participam da produção intracelular dessas espécies reativas (Holmström; Finkel, 2014).

As espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (ERONs) exercem efeitos deletérios sobre componentes estruturais e funcionais da célula, incluindo proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. A geração dessas espécies constitui um processo fisiológico inerente à vida aeróbica, sendo essencial para a regulação de diversas funções celulares, como transdução de sinais, defesa imunológica, expressão gênica e controle da proliferação ou apoptose celular (Finkel, 2011; del Río, 2015). Contudo, o desequilíbrio redox, caracterizado pelo predomínio da atividade oxidante em detrimento dos sistemas antioxidantes, contribui significativamente para o desenvolvimento de múltiplas condições patológicas, incluindo doenças cardiovasculares (Drożdż, Drożdż, Wójcik, 2022), como resumido na Figura 1:

Figura 1 – Resumo gráfico das principais vias produtoras de espécies reativas, suas funções orgânicas e biomarcadores produzidos pelo estresse oxidativo



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Diante dessa ameaça, o organismo dispõe de mecanismos de defesa antioxidante, que podem ser classificados em enzimáticos, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx), e não enzimáticos, a exemplo de vitaminas, minerais e compostos fenólicos (Balaban; Nemoto; Finkel, 2005). Apesar da relevância dos sistemas redox na homeostase celular, sua avaliação permanece desafiadora, em virtude da curta meia-vida das ERONs, de sua diversidade estrutural e das diferenças subcelulares envolvidas. No entanto, avanços recentes na identificação de biomarcadores têm contribuído para uma melhor quantificação e compreensão desses processos (Tejchman *et al.*, 2021).

As doenças cardiovasculares (DCVs) configuram-se como a principal causa de mortalidade global. No Brasil, estima-se que aproximadamente 48% dos óbitos estão relacionados a essas enfermidades (Gomes *et al.*, 2019), destacando-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS) como um dos principais fatores de risco modificáveis (Barroso *et al.*, 2021).

Evidências indicam que o estresse oxidativo em células endoteliais (CEs) e células musculares lisas vasculares (CMLVs) representa um dos mecanismos críticos na regulação da pressão arterial. A HAS é caracterizada, em grande parte, pela disfunção endotelial, a qual resulta na redução do vasorrelaxamento, consequência da diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) – um processo diretamente relacionado ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e ao desequilíbrio redox vascular (Drożdż; Drożdż; Wójcik, 2022).

Evidências acumuladas demonstram que a ingestão de etanol pode desencadear uma série de alterações fisiopatológicas, incluindo distúrbios neuroendócrinos (Chan, Sutter, 1983; Pinardi *et al.*, 1992), processos inflamatórios, disfunção endotelial e vascular, bem como alterações estruturais e funcionais associadas à remodelação vascular (Phillips *et al.*, 2020), resultando em incremento da pressão arterial.

Além disso, com o envelhecimento populacional e a crescente prevalência de doenças metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemias, estima-se um aumento significativo dos custos médicos e sociais associados às DCVs em escala global. Mesmo com os avanços obtidos na elucidação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no início e progressão dessas doenças, ainda há lacunas consideráveis a serem exploradas (Huynh, Heo, 2019; Volobueva *et al.*, 2019; Al Disi, Anwar, Eid, 2016). A compreensão dos mecanismos biomoleculares envolvidos e suas consequências clínicas é, portanto, fundamental para a formulação de estratégias eficazes de intervenção e para o desenvolvimento socioeconômico (Vaduganathan *et al.*, 2022).

Nesse contexto, torna-se essencial aprofundar o conhecimento acerca da relação entre

estresse oxidativo e hipertensão arterial sistêmica, bem como a contribuição do etanol para o seu desenvolvimento, uma vez que tal compreensão permite elucidar os efeitos biológicos decorrentes do desequilíbrio redox. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a influência do estresse oxidativo na fisiopatologia da HAS e os potenciais efeitos moduladores de compostos antioxidantes.

Uma busca nas bases de dados PubMed, SciELO, BVS e Periódicos da CAPES foi realizada usando as seguintes palavras-chave: Espécies Reativas, Estresse Oxidativo, Antioxidantes, Doenças Crônicas não Transmissíveis, Doenças Cardiovasculares, Hipertensão Arterial e Etanol. Posteriormente, os artigos foram selecionados e analisados em relação aos critérios de inclusão/exclusão. Sendo consideradas publicações em português, inglês e espanhol, independente do ano de publicação ou tipo de pesquisa (estudos clínicos, de revisão, teses e dissertações). Foram excluídos trabalhos que não apresentavam dados relacionados ao tema, que não correspondiam ao objetivo da pesquisa ou que estavam disponíveis em idiomas diferentes dos mencionados.

1.2 Principais oxidantes e suas características químicas e celulares

Nos organismos aeróbios, os radicais livres estão implicados em uma variedade de efeitos deletérios, principalmente em virtude de sua capacidade de interagir com macromoléculas biológicas, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, promovendo modificações estruturais que comprometem suas funções fisiológicas (Bartosz, 2009). Nesse contexto, o termo ‘espécies reativas de oxigênio e nitrogênio’ (ERONs) refere-se a um conjunto de espécies químicas geradas a partir da redução parcial do oxigênio molecular durante processos metabólicos normais ou em situações de estresse oxidativo. As principais EROs incluem o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila ($\bullet OH$), cada uma apresentando características específicas quanto à reatividade, meia-vida e difusibilidade celular (del Río, 2015), como descrito no Quadro 1.

Por sua vez, as espécies reativas de nitrogênio (ERN), incluem moléculas como o óxido nítrico ($NO\bullet$), um gás de baixa massa molecular, altamente difusível e quimicamente reativo, capaz de interagir com diversas estruturas intracelulares, incluindo outros radicais livres (Correa-Aragunde *et al.*, 2015) e o peroxinitrito ($ONOO^-$), um agente oxidante potente com alta capacidade de modificar e danificar biomoléculas essenciais (Wang *et al.*, 2016). Essas espécies desempenham papéis distintos tanto em processos fisiológicos quanto patológicos,

como detalhado abaixo:

Quadro 1 – Principais espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio e suas características no organismo

Espécie	Estrutura química	Meia-vida (s)	Ocorrência	Função Biológica	Referências
Radical superóxido	$O_2^{\cdot -}$	10^{-6}	Formado por processos enzimáticos, auto-oxidação e reações não enzimáticas	Na maioria das reações atua como agente redutor	Phaniendra; Jestadi; Periyasamy 2015.
Radical hidroxila	$HO^{\cdot}$	10^{-10}	Formado na reação de Fenton, onde o H_2O_2 reage com íons metálicos geralmente ligados a proteínas	Causa danos ao DNA, RNA, às proteínas, lipídios e membranas celulares do núcleo e mitocondrial	Phaniendra; Jestadi; Periyasamy 2015.
Peróxido de hidrogênio	H_2O_2	10^{-3}	Reações para produção de $HO^{\cdot}$	Sinalização celular, defesa contra patógenos, inativação enzimática, degradação de proteínas e oxidação do DNA e dos lipídeos	Andrés <i>et al.</i> , 2022.
Óxido nítrico	$NO^{\cdot}$	3-6	Produzido pela ação da enzima NOS ou através dos fagócitos humanos	Regulação da pressão sanguínea, do tônus vascular, função neural e imunológica	Kumar; Singh; Bhardwaj, 2017.
Peroxinitritos	$ONOO^{\cdot -}$	10^{-3}	Formado pela reação do NO com o $O_2^{\cdot -}$, produzido pelos fagócitos	Principal fonte de dano oxidativo aos aminoácidos	Phaniendra; Jestadi; Periyasamy 2015.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Historicamente, a geração de espécies reativas (ER), foi associada exclusivamente a processos citotóxicos, uma vez que seu acúmulo descontrolado, especialmente sob condições de estresse oxidativo, compromete a integridade estrutural e funcional de componentes celulares (Demidchik, 2015; Lushchak, 2014).

No entanto, evidências mais recentes demonstram que, em concentrações fisiológicas e sob controle homeostático, essas espécies participam ativamente de múltiplas funções biológicas, incluindo regulação da expressão gênica, modulação enzimática, produção hormonal, ativação do sistema imunológico, fagocitose e transdução de sinais (Cotinguiba *et al.*, 2015; Manful *et al.*, 2025), como representado na Figura 2.

Esse duplo papel funcional é viabilizado pela presença de sistemas antioxidantes endógenos altamente especializados, que limitam a toxicidade das ER e permitem sua atuação como mediadores sinalizadores em diversos processos metabólicos (del Río, 2015).

À primeira análise, as ERON, aparentam não atender aos critérios clássicos para atuarem como moléculas sinalizadoras eficazes. Isso se deve, em grande parte, à sua alta reatividade e curta meia-vida, o que implica uma eliminação rápida após sua geração. No entanto, essas

características não inviabilizam sua participação em processos de sinalização intracelular. Por serem moléculas de baixa massa molecular e natureza inorgânica, as ERON exibem alta capacidade de difusão, podendo atingir rapidamente alvos distantes do local de origem, como ocorre em compartimentos celulares geradores de espécies oxidantes, incluindo mitocôndrias, peroxissomos e complexos enzimáticos como as NADPH oxidases (NOX) (Jonova *et al.*, 2023; Weidinger, Kozlov 2015).

Figura 2 – Ações das espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (ERONs) no organismo



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

A capacidade sinalizadora das ERON está majoritariamente associada à oxidação seletiva de resíduos cisteínicos em proteínas-alvo, promovendo modificações pós-traducionais que regulam a atividade de enzimas, receptores e fatores de transcrição. Exemplos incluem a modulação de vias de transdução de sinal como a cascata das MAP quinases e a ativação de fatores reguladores como NF- κ B, ambos cruciais em processos inflamatórios, apoptóticos e de proliferação celular (Finelli, 2020; Lermant, Colin, 2019; Boutin, Clément, Rivoal, 2024).

Apesar dos avanços no entendimento da sinalização redox, persistem lacunas significativas, especialmente quanto à identificação precisa das fontes endógenas das ERON, às concentrações efetivas que modulam vias sinalizadoras específicas e à dinâmica temporal de sua formação e inativação nos diferentes contextos fisiológicos e patológicos. O esclarecimento desses aspectos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas redox-modulatórias mais precisas (Juan *et al.*, 2021; Lermant, Colin, 2019).

As enzimas responsáveis pela geração de ERON estão distribuídas em diversos

compartimentos subcelulares, sendo sua localização intracelular um fator determinante na modulação da sinalização redox (Juan *et al.*, 2021; Noctor, Foye, 2016). A produção de ERO ocorre predominantemente na membrana plasmática, mediada por proteínas da família NADPH oxidase (NOX). Estas formam complexos multiproteicos que catalisam a geração do ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) via transferência eletrônica transmembrana do NADPH para o oxigênio molecular (Das; Roychoudhury, 2014). Estudos demonstram que determinadas condições estressoras podem induzir a expressão e ativação das NOX, promovendo uma resposta conhecida como explosão oxidativa (Santos *et al.*, 2014).

Nas mitocôndrias, o $O_2^{\bullet-}$ é gerado quando a taxa de transferência de elétrons excede a capacidade das enzimas eliminadoras de ERO. De forma complementar, os peroxissomos também atuam como importantes sítios de produção de EROs, principalmente H_2O_2 , em decorrência de processos oxidativos característicos de seu metabolismo (Tripathy; Oelmüller, 2012). A comunicação entre essas organelas é essencial para a regulação do metabolismo celular, sendo mediada por mecanismos de transdução de sinal que envolvem componentes citosólicos e receptores de membrana (Brown, Griendling, 2015; Hong *et al.*, 2024).

No contexto das ERN, a principal via de síntese do óxido nítrico ($NO^{\bullet}$) envolve a ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS), que catalisa a conversão da L-arginina em $NO^{\bullet}$ na presença de NADPH e oxigênio (Kurhaluk; Tkaczenko, 2025). Quantidades elevadas de $NO^{\bullet}$ também podem ser liberadas por macrófagos e neutrófilos ativados, contribuindo para lesões teciduais (Tripathi *et al.*, 2007; Queiroz, Batista, 1999). Embora o $NO^{\bullet}$ apresente baixa reatividade com o DNA, sua interação com o $O_2^{\bullet-}$ resulta na formação do peroxinitrito ($ONOO^-$), um agente altamente oxidante que pode causar danos oxidativos, nitração e S-nitrosilação de biomoléculas, incluindo lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (Andrabi *et al.*, 2023; Radi, 2018).

Em células endoteliais, as principais fontes de EROs são as mitocôndrias, as NOX e a forma desacoplada da NOS endotelial (eNOS) (Bahia *et al.*, 2006; Panda *et al.*, 2022). Embora originalmente caracterizadas em células fagocitárias, as NOX também estão presentes em células endoteliais, onde isoformas como NOX1, NOX2 e NOX5 estão associadas à inativação do $NO^{\bullet}$ via formação de $O_2^{\bullet-}$, contribuindo para disfunção endotelial e apoptose. Por outro lado, a isoforma NOX4 apresenta efeitos vasoprotetores, atribuídos à produção de H_2O_2 (Drummond, Sobey, 2014; Konior *et al.*, 2014).

A disfunção da eNOS, caracterizada pelo seu desacoplamento, pode ser desencadeada por fatores como deficiência de L-arginina, oxidação da tetraidrobiopterina (BH_4), inflamação

ou estresse oxidativo. Esse desacoplamento leva à perda da conformação dimérica da enzima, promovendo a produção de $O_2^{\bullet-}$ em detrimento da geração de $NO^{\bullet}$, o que resulta em aumento da carga oxidativa nas CE. Assim, evidencia-se uma interdependência funcional entre os processos de biossíntese e degradação de EROs e ERNs, a qual desempenha papel crucial na homeostase redox celular (Panda *et al.*, 2022; Janaszak-Jasiecka *et al.*, 2023).

1.3 Biomarcadores do estresse oxidativo: relevância, medição e aplicações

Biomarcadores, também denominados marcadores biológicos, consistem em moléculas mensuráveis que refletem de forma quantitativa ou qualitativa o estado funcional de um órgão, tecido ou organismo. No contexto do estresse oxidativo, a detecção direta de ERO apresenta desafios significativos, principalmente devido à sua curta meia-vida e elevada reatividade. No entanto, as ERO podem interagir com biomoléculas específicas, originando produtos estáveis que funcionam como impressões digitais químicas e, portanto, como marcadores indiretos de estresse oxidativo (Tejchman *et al.*, 2021).

Esses biomarcadores oxidativos permitem a avaliação do grau de dano oxidativo em macromoléculas, bem como a eficácia de mecanismos antioxidantes, naturais ou terapêuticos. São, por conseguinte, moléculas sensíveis, específicas e relativamente estáveis, cuja detecção fornece informações sobre as modificações induzidas por radicais livres (RL) e ERO, além de alterações no sistema de defesa antioxidante frente ao desequilíbrio redox (Demirci-Çekiç *et al.*, 2021; Panda *et al.*, 2022).

A avaliação dos biomarcadores pode ocorrer de forma direta, por meio da quantificação de sua concentração nos tecidos ou fluidos biológicos, ou indiretamente, pela análise das lesões moleculares provocadas pelas ERO (Tejchman *et al.*, 2021; Demirci-Çekiç *et al.*, 2021). Entre os principais marcadores utilizados destacam-se: o malondialdeído (MDA) e os isoprostanos, como indicadores de peroxidação lipídica; as carbonilas de proteínas, associadas à oxidação de proteínas; e a 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG), que representa um marcador específico de dano oxidativo ao DNA (Demirci-Çekiç *et al.*, 2021), como resumido no Quadro 2.

O MDA, produto terminal da peroxidação lipídica de ácidos graxos poli-insaturados, especialmente o ácido araquidônico, constitui um dos biomarcadores mais amplamente utilizados na investigação de processos patológicos mediados por estresse oxidativo (Lorente *et al.*, 2013). Sua presença pode ser detectada na forma livre, indicando dano oxidativo recente, ou ligada a macromoléculas, representando lesões mais antigas (Prevedello; Comachio, 2021).

Quadro 2 – Principais biomarcadores do estresse oxidativo: características, detecção e aplicações clínicas

Biomarcador	Origem	Método de Detecção	Aplicações Clínicas	Referências
Malondialdeído (MDA)	Peroxidação lipídica	Ensaio TBARS (Espectrofotometria)	Avaliação do dano lipídico em doenças cardiovasculares, neurodegenerativas	Lorente <i>et al.</i> , 2013; Simões 2017.
Isoprostanos	Peroxidação lipídica	Cromatografia Líquida (LC – MS/MS)	Monitoramento do estresse oxidativo em pacientes com diabetes	Demirci-Çekiç <i>et al.</i> , 2021.
Carbonilas Proteicas	Oxidação de proteínas	Espectrofotometria (DNPH)	Marcador de oxidação proteica em distúrbios inflamatórios	Martínez-Orgado <i>et al.</i> , 2023.
8-OHdG	Dano oxidativo ao DNA	ELISA, HPLC	Indicador de dano genotóxico em câncer e envelhecimento	Demirci-Çekiç <i>et al.</i> , 2021.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Entre os métodos mais empregados para a quantificação do MDA está o ensaio das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Este método baseia-se na reação de condensação entre uma molécula de MDA e duas de ácido tiobarbitúrico (TBA), formando um complexo aduto de cor rosa, cuja intensidade pode ser medida por espectrofotometria ou fluorometria sob condições controladas de acidez e temperatura (Ghani *et al.*, 2017; Valko *et al.*, 2016).

A evolução dos sistemas antioxidantes endógenos deve-se à necessidade de mitigar os efeitos deletérios gerados pela produção contínua de RL durante o metabolismo celular. Esses sistemas atuam por meio da neutralização, remoção ou inibição dos radicais, desempenhando papel essencial na manutenção da integridade celular e na prevenção de danos oxidativos cumulativos (Prevedello; Comachio, 2021).

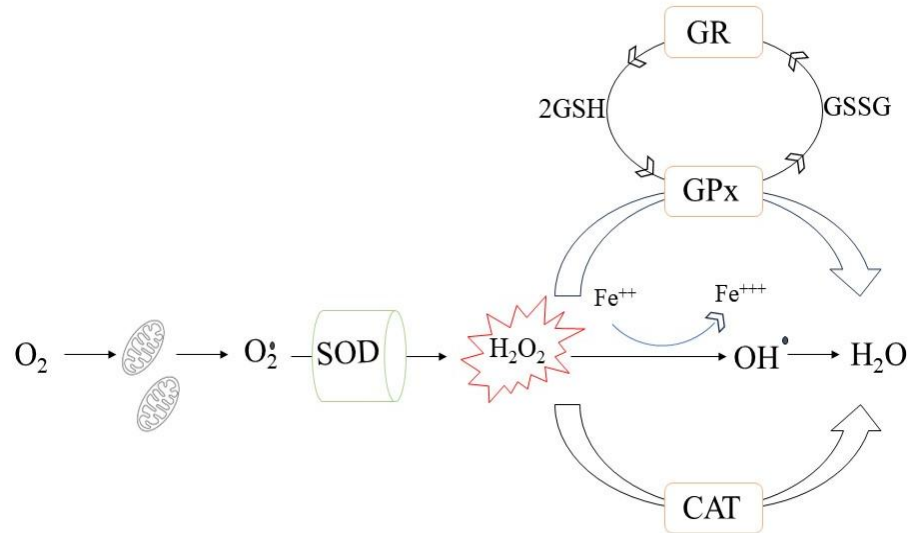
1.4 Sistema antioxidante endógeno: componentes e mecanismos de ação

Antioxidantes são compostos capazes de inibir ou retardar a oxidação de substratos oxidáveis, mesmo em concentrações significativamente inferiores às do substrato-alvo. Esses agentes atuam prevenindo a formação de radicais livres ou espécies reativas de oxigênio, promovendo sua neutralização e contribuindo para o reparo e a regeneração de estruturas biológicas previamente danificadas por processos oxidativos (Gulcin, 2025).

O sistema de defesa antioxidante do organismo é composto por mecanismos enzimáticos e não enzimáticos. Entre os antioxidantes enzimáticos, destacam-se a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx), cuja ação integrada é fundamental para a manutenção da homeostase redox celular (Gulcin, 2025; Prevedello; Comachio, 2021). A SOD catalisa a dismutação do ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o

qual é subsequente e eficientemente degradado por CAT e GPx, evitando a acumulação de espécies potencialmente tóxicas como o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$) (Flieger *et al.*, 2021), Figura 3.

Figura 3 – Esquema representativo dos principais sistemas de defesa enzimática endógena de todas as células



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Além dos mecanismos enzimáticos, o sistema antioxidante também inclui moléculas não enzimáticas, que desempenham papel complementar na neutralização de RL e ERO, contribuindo para a defesa contra o estresse oxidativo. Estes componentes abrangem vitaminas (como C e E), glutathione reduzida (GSH), flavonoides, carotenoides, entre outros, cujas funções específicas variam conforme sua localização celular e afinidade reacional (Gulcin, 2025; Prevedello; Comachio, 2021).

Os sistemas antioxidantes, tanto enzimáticos quanto não enzimáticos, desempenham papel fundamental na regulação dos níveis de EROs, atuando por meio de vias de sinalização intracelular e mecanismos de expressão gênica coordenados. Esses sistemas são essenciais para a manutenção da homeostase redox e da integridade estrutural e funcional dos componentes celulares. Nesse contexto, a utilização de estratégias terapêuticas antioxidantes configura-se como uma abordagem promissora na prevenção e no tratamento de patologias associadas ao desequilíbrio oxidativo decorrente da produção exacerbada de EROs (Gulcin, 2025).

1.4.1 Enzimas antioxidantes: mecanismos de ação e relevância fisiopatológica

A superóxido dismutase é uma enzima amplamente distribuída em organismos aeróbicos, responsável por catalisar a dismutação do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular, reduzindo a toxicidade do superóxido e constituindo uma

linha de defesa antioxidante essencial à sobrevivência celular em ambientes oxigenados (Gulcin, 2025). A SOD é classificada em quatro isoformas, de acordo com seus cofatores metálicos: Cu/Zn-SOD, localizada no citosol e no espaço extracelular; Mn-SOD, restrita à matriz mitocondrial; Fe-SOD, encontrada em procariontes e algumas plantas; e Ni-SOD, isolado de *Streptomyces* e *Cyanobacteria* (Karmakar *et al.*, 2022).

Goldstein e Czapski (1996) demonstraram que os danos mediados pelo superóxido durante eventos isquêmicos e acidentes vasculares poderiam ser atenuados pela ação dessa enzima. Corroborando com esses achados, Luoma *et al.* (1998) observaram que a modulação da SOD extracelular apresentou efeitos benéficos no tratamento de doenças vasculares, como a arteriosclerose. Assim, evidências sugerem o potencial terapêutico da SOD em patologias associadas ao estresse oxidativo (Zheng *et al.*, 2023).

A catalase é outra enzima antioxidante de grande relevância, responsável por decompor o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, impedindo a formação do radical hidroxila, uma das ERO mais reativas e deletérias. Essa enzima está presente em quase todos os organismos aeróbicos, sendo particularmente abundante no fígado, eritrócitos e rins. Estudos recentes indicam a CAT como um importante biomarcador de diversas condições associadas ao estresse oxidativo, como diabetes, vitiligo, doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, neoplasias e distúrbios do trato urinário (Nandi *et al.*, 2019).

Quadro 3 – Enzimas antioxidantes: isoformas, localização e funções

Enzima	Isoformas	Localização Celular	Função Principal	Cofatores	Referências
Superóxido Dismutase (SOD)	Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, Fe-SOD, Ni-SOD	Citosol, mitocôndria, extracelular	Catalisar dismutação do superóxido	Cu, Zn, Mn, Fe, Ni	Gulcin, 2025; Karmakar <i>et al.</i> , 2022.
Catalase (CAT)	Catalases típicas; não heme; e peroxidases	Peroxisomos, mitocôndria, citoplasma,	Degradação do peróxido de hidrogênio	Ferro	Nandi <i>et al.</i> , 2019.
Glutathione Peroxidase (GPx)	GPx1, GPx2, GPx3, GPx4, GPx5, GPx6	Citosol, mitocôndrias	Redução de peróxidos orgânicos / inorgânicos	Selênio	Vivando; Menge; Barriga, 2006.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

A glutathione peroxidase (GPx) é um complexo enzimático antioxidante dependente de selênio, essencial para a neutralização de peróxidos orgânicos e inorgânicos. Das sete isoformas descritas na literatura, cinco são dependentes de selênio e têm papel destacado no combate ao estresse oxidativo: GPx1 (citoplasmática), GPx2 (gastrointestinal), GPx3 (extracelular), GPx4 (fosfolípido-hidroperóxido) e GPx6 (expressa em epitélio olfatório e tecidos embrionários) (Vivanco, Menge, Barriga, 2006; Papp *et al.*, 2007; Hoffman, Berry, 2005).

A ação da GPx depende da disponibilidade de glutathiona reduzida (GSH), principal forma funcional dessa enzima nos tecidos e no sangue. A GSH pode ser encontrada também na forma oxidada (GSSG) ou conjugada (GS-R), e participa de diversos processos metabólicos, atuando como doadora de elétrons para a redução de peróxidos. Assim, a concentração de GSH nos tecidos representa um indicador crítico do estado fisiológico celular, sendo sua depleção um fator de vulnerabilidade frente a insultos oxidativos (Park; You, 2010).

1.4.2 Antioxidantes não enzimáticos: papel complementar e cofatores essenciais

Os antioxidantes não enzimáticos, apresentados no Quadro 4, são compostos de origem endógena ou dietética que possuem a capacidade de neutralizar RL e ERONs, doando elétrons para interromper reações em cadeia de oxidação sem se tornarem agentes reativos. Entre os principais antioxidantes endógenos estão a glutathiona, o ácido úrico, a bilirrubina e a coenzima Q10 (CoQ10). Já entre os exógenos destacam-se as vitaminas C (ácido ascórbico), E (α -tocoferol) e A (β -caroteno), os carotenoides (β -caroteno, luteína, zeaxantina, licopeno) e polifenóis (quercetina e resveratrol) (Manful *et al.*, 2025). Ademais, minerais como cobre, zinco, magnésio e selênio atuam como cofatores essenciais de enzimas antioxidantes, contribuindo para a eficácia do sistema antioxidante (Barbosa *et al.*, 2010).

Quadro 4 – Principais antioxidantes exógenos e seus mecanismos de ação

Antioxidante	Localização	Mecanismo de Ação
Glutathiona	Citosol, núcleo, mitocôndrias	Reduz peróxidos e regenera vitaminas C e E oxidadas.
Ácido Úrico	Plasma, fluido extracelular	Elimina oxigênio singlete e peroxinitrito; protege contra oxidação de lipídios e DNA.
Bilirrubina	Plasma, fígado, cérebro	Elimina radicais peroxil; funções anti-inflamatórias e neuroprotetoras.
CoQ10	Membranas mitocondriais	Previne a peroxidação lipídica na membrana interna mitocondrial; regenera a vitamina E.
Vitamina C	Citosol, plasma	Neutraliza ROS ($\bullet$ OH, ROO $\bullet$); regenera vitamina E e GSH.
Vitamina E	Membranas lipídicas	Termina as reações em cadeia de peroxidação lipídica; estabiliza a integridade da membrana.
Vitamina A	Olhos, pele, tecido adiposo	Extingue o oxigênio singlete; protege contra danos oxidativos induzidos por UV e luz.
Carotenoides	Retina, pele	Absorve a luz azul; extingue o oxigênio singlete e previne a oxidação lipídica.
Polifenóis	Citosol, núcleo	Eliminar ROS/RNS; inibir enzimas pró-inflamatórias; ativar a sinalização Nrf2.

Fonte: Adaptado de Manful *et al.*, 2025.

1.5 Doenças crônicas não transmissíveis e o estresse oxidativo

Historicamente, a desnutrição e as doenças infecciosas representaram as principais

causas de mortalidade global (Kasper *et al.*, 2017). Entretanto, nas últimas décadas, observou-se uma transição epidemiológica significativa, com aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as DCNT são responsáveis por aproximadamente 41 milhões de óbitos anuais, correspondendo a cerca de 70% do total global de mortes (*World Health Organization*, 2018-2022).

As DCNT são doenças de etiologia não infecciosa, multifatorial e, em grande parte, de origem indefinida. Instalam-se de maneira insidiosa e assintomática, com longos períodos de latência, afetando múltiplos sistemas orgânicos, incluindo os sistemas cardiovascular, respiratório e renal (Malta; Merhy, 2010). Alterações no metabolismo oxidativo têm sido amplamente observadas nesses sistemas, indicando um possível mecanismo patológico comum (Gottlieb; Morassutti; Cruz, 2011), como resumido no Quadro 5.

Na América Latina e no Brasil, o padrão de mortalidade tem refletido essa tendência global. Em 2019, o Brasil registrou 738.371 óbitos por DCNT, sendo 41,8% considerados precoces (ocorridos entre 30 e 69 anos de idade), com uma taxa de mortalidade de 275,5 por 100 mil habitantes. Os homens representaram a maioria dos óbitos (56,1%) e as doenças do aparelho circulatório foram a principal causa (45%) (Malta *et al.*, 2017; Oliveira *et al.*, 2022).

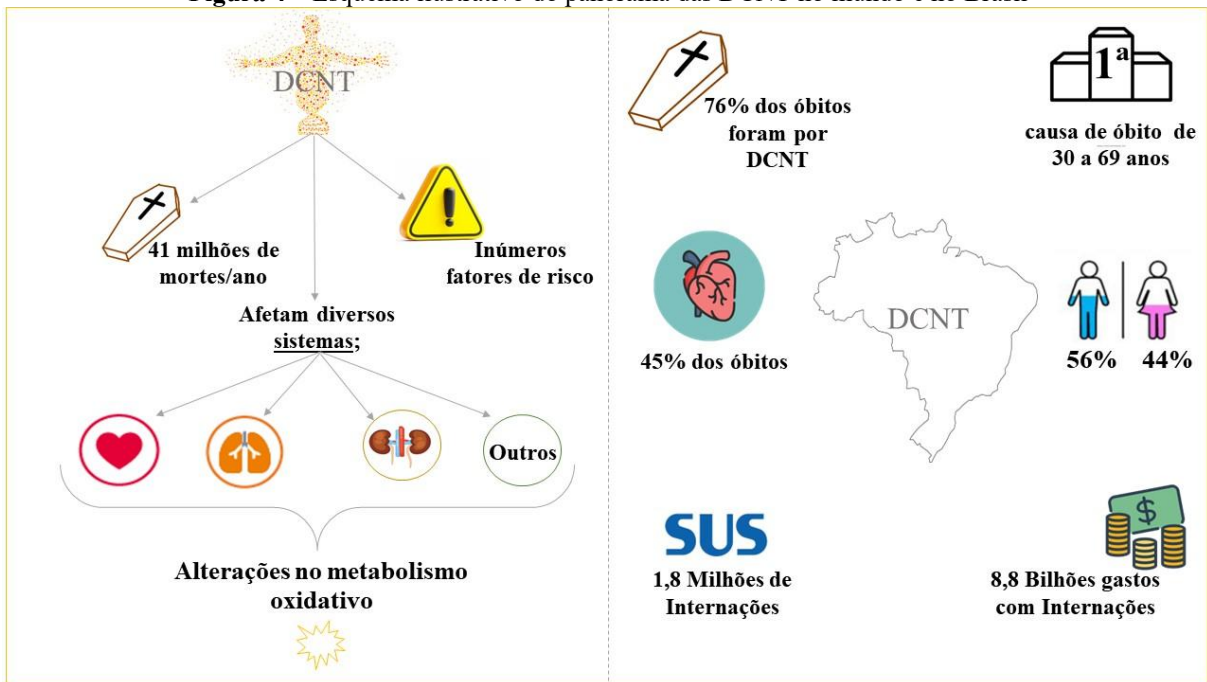
As doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de mortalidade entre as DCNT, sendo responsáveis por aproximadamente 17,9 milhões de óbitos anualmente. De acordo com a OMS (2024), observa-se uma tendência de crescimento na incidência de DCV, especialmente em países de baixa e média renda, onde há limitações no acesso a serviços de saúde adequados. Essa deficiência estrutural contribui para o diagnóstico tardio e, consequentemente, para o aumento da mortalidade precoce, como pode ser observado na Figura 4. No contexto brasileiro, dados de 2019 indicam que as DCV responderam por 18,71% do total de óbitos, configurando-se como a principal causa de morte no país (Malta *et al.*, 2017; Oliveira *et al.*, 2022).

Quadro 5 – Doenças crônicas não transmissíveis associadas ao estresse oxidativo persistente

Categoria de doença	Doença Específica	Papel do estresse oxidativo
Cardiovasculares	Aterosclerose, HAS, IC	O estresse oxidativo induz a oxidação do LDL, levando à formação de células espumosas e ao acúmulo de placas. ERO/ERN prejudicam a sinalização do óxido nítrico (NO), causando disfunção endotelial e desregulação do tônus vascular. Na insuficiência cardíaca, contribuem para a remodelação miocárdica e a apoptose.
Neurodegenerativas	Alzheimer, parkinson, Huntington	ERO e ERN contribuem para a neurotoxicidade ao induzir peroxidação lipídica, agregação de proteínas (por exemplo, beta-amiloide, alfa-sinucleína) e disfunção mitocondrial. Essas espécies ativam a microglia, levando à neuroinflamação crônica e à perda sináptica.
Cânceres	Pulmão, mama, cólon, próstata, etc.	O estresse oxidativo e nitrosativo contribui para a iniciação tumoral, induzindo mutações no DNA e instabilidade genômica. Também ativa fatores de transcrição pró-oncogênicos (p. ex., NF- κ B, AP-1) e promove a angiogênese e a progressão tumoral.
Diabetes	Tipo 1 e Tipo 2	No diabetes tipo 1, as ERO mediam a destruição autoimune das células beta pancreáticas. No diabetes tipo 2, o estresse oxidativo prejudica a sinalização da insulina, aumenta a inflamação do tecido adiposo e contribui para a disfunção endotelial.
Inflamatórias Crônicas	Artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal	ERO e ERN sustentam a inflamação crônica ativando as vias NF- κ B e MAPK, levando à superprodução de citocinas e danos aos tecidos nas articulações ou no trato gastrointestinal. Eles também perpetuam a desregulação imunológica.
Respiratórias	DPOC, asma	Poluentes e alérgenos inalados aumentam a geração de ROS/RNS, o que desencadeia lesão epitelial, hipersecreção de muco, remodelação das vias aéreas e inflamação. Espécies derivadas de NO exacerbam a broncoconstrição e a hiperreatividade.
Renais	Doença renal crônica, lesão renal aguda	ERO e ERN mediam a apoptose de células tubulares, lesão glomerular e fibrose intersticial. Eles prejudicam a função mitocondrial e ativam vias de sinalização profibróticas (por exemplo, TGF- β).
Relacionadas à idade	Degeneração macular, sarcopenia	O dano oxidativo acumulado no epitélio pigmentar da retina (na DMRI) e nas proteínas do músculo esquelético (na sarcopenia) interrompe a integridade do tecido e acelera o declínio funcional com a idade.
Hepáticas	Doença hepática não alcoólica, cirrose, hepatite	A esteatose hepática e a inflamação são causadas pela peroxidação lipídica e pela produção de ROS/RNS mitocondriais. O estresse oxidativo desencadeia a ativação das células estreladas, levando à fibrose e à cirrose.
Musculares	Distrofia muscular, sarcopenia	ROS e RNS interrompem a homeostase do cálcio, prejudicam a respiração mitocondrial e induzem necrose das fibras musculares. O estresse oxidativo crônico leva à atrofia muscular e à fadiga.
Autoimunes	Lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla	ROS e RNS atuam como mensageiros secundários que aumentam as respostas imunes autorreativas, promovem a fragmentação do DNA e danificam órgãos-alvo, como os rins (LES) ou o SNC (EM).

Fonte: Adaptado de Manful *et al.*, 2025.

Figura 4 – Esquema ilustrativo do panorama das DCNT no mundo e no Brasil



Fonte: Adaptada de Brasil, 2021.

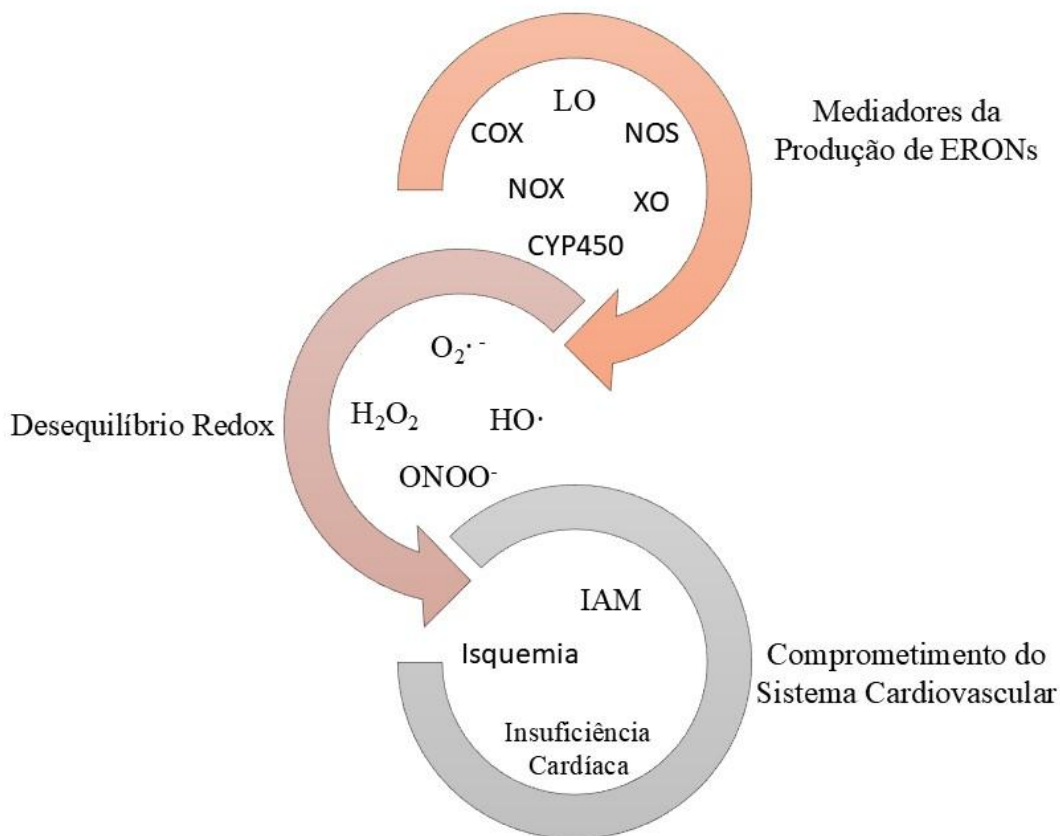
Nessa perspectiva, as DCV impactam substancialmente a qualidade de vida dos indivíduos e impõem uma carga significativa aos sistemas de saúde e previdência, devido à sua associação com incapacidades prolongadas e necessidade de cuidados contínuos. Tais condições justificam a identificação e controle de fatores de risco. Esses fatores são classificados como modificáveis (dislipidemias, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, dieta inadequada, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, sedentarismo e obesidade) e não modificáveis (sexo, idade, raça e hereditariedade), os quais podem interagir e potencializar o risco de desenvolvimento dessas doenças (Covatti *et al.*, 2016; Précoma *et al.*, 2019).

Recentemente, a inflamação foi validada como um fator de risco relevante na fisiopatologia das DCV (Garcia *et al.*, 2022; Vaziri, 2008). De modo semelhante, o estresse oxidativo também tem sido implicado na gênese e progressão de diversas doenças cardiovasculares (Kanwar, 2011; Rochette *et al.*, 2013; Guo, Xing, Jin, 2023).

Estudos recentes têm evidenciado o papel do estresse oxidativo (EO) no desenvolvimento e progressão das DCV, tanto em modelos humanos quanto em animais. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, mediada por enzimas como NADPH oxidase (NOX), xantina oxidase (XO), óxido nítrico sintase (NOS), ciclooxigenase (COX), enzimas do citocromo P450, lipoxigenase (LO), além de organelas como os peroxissomos e o retículo endoplasmático, contribui para o desequilíbrio redox e danos celulares (Senoner; Dichtl, 2019). Esse desequilíbrio compromete a homeostase do sistema cardiovascular, sendo

implicado em eventos como infarto agudo do miocárdio, lesão por isquemia-reperfusão e insuficiência cardíaca (Dubois-Deruy *et al.*, 2020), Figura 5.

Figura 5 – Ilustrativo dos mediadores do estresse oxidativo no desenvolvimento e progressão das DCV



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Dentre as DCV, a hipertensão arterial sistêmica destaca-se como um importante fator de risco para enfermidades cardíacas e cerebrovasculares, constituindo um relevante problema de saúde pública (Radovanovic *et al.*, 2014). No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde indicam que a maioria dos indivíduos com diagnóstico de hipertensão recebe acompanhamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sobretudo no âmbito da atenção primária, evidenciando o papel central desse sistema no manejo da doença. Globalmente, a prevalência da HAS aumentou de cerca de 25% em 2000 para aproximadamente 33% em 2024, com projeções indicando que o número de pessoas acometidas poderá ultrapassar 1,5 bilhão até 2030, sobretudo em países de baixa e média renda (World Health Organization, 2025a; 2025b). No cenário nacional, a prevalência média é de aproximadamente 36%, com importantes variações regionais, conforme dados do sistema VIGITEL (Brandão *et al.*, 2025).

Estudos epidemiológicos conduzidos nas últimas duas décadas têm demonstrado associações complexas entre o consumo de etanol e ocorrência de diversas enfermidades

cardiovasculares, como a HAS (Piano, 2017; Coelho *et al.*, 2021). Do ponto de vista bioquímico, o metabolismo do etanol contribui significativamente para o aumento do estresse oxidativo, sendo mediado por enzimas como a álcool desidrogenase (ADH), o sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS) e a catalase. Além do acetaldeído, principal metabólito reativo resultante da biotransformação do etanol, há também a geração de ERO, notadamente como subprodutos das reações oxidativas mediadas pelas enzimas do sistema CYP, as quais desempenham um papel central nos danos celulares associados ao consumo crônico de álcool (Tsermpini; Anja; Vita, 2022).

Evidências apontam que a administração de antioxidantes pode atenuar lesões e disfunções celulares associadas às DCV, como observado em intervenções terapêuticas no infarto agudo do miocárdio, angioplastia coronariana e cirurgias cardíacas (Buffon *et al.*, 2000; Młynarska *et al.*, 2024). Diante disso, cresce o interesse científico na utilização de antioxidantes como agentes terapêuticos adjuvantes na prevenção e manejo das DCV, reforçando a necessidade de estudos adicionais que elucidem seus mecanismos de ação e eficácia clínica.

1.6 Estresse oxidativo e hipertensão arterial sistêmica

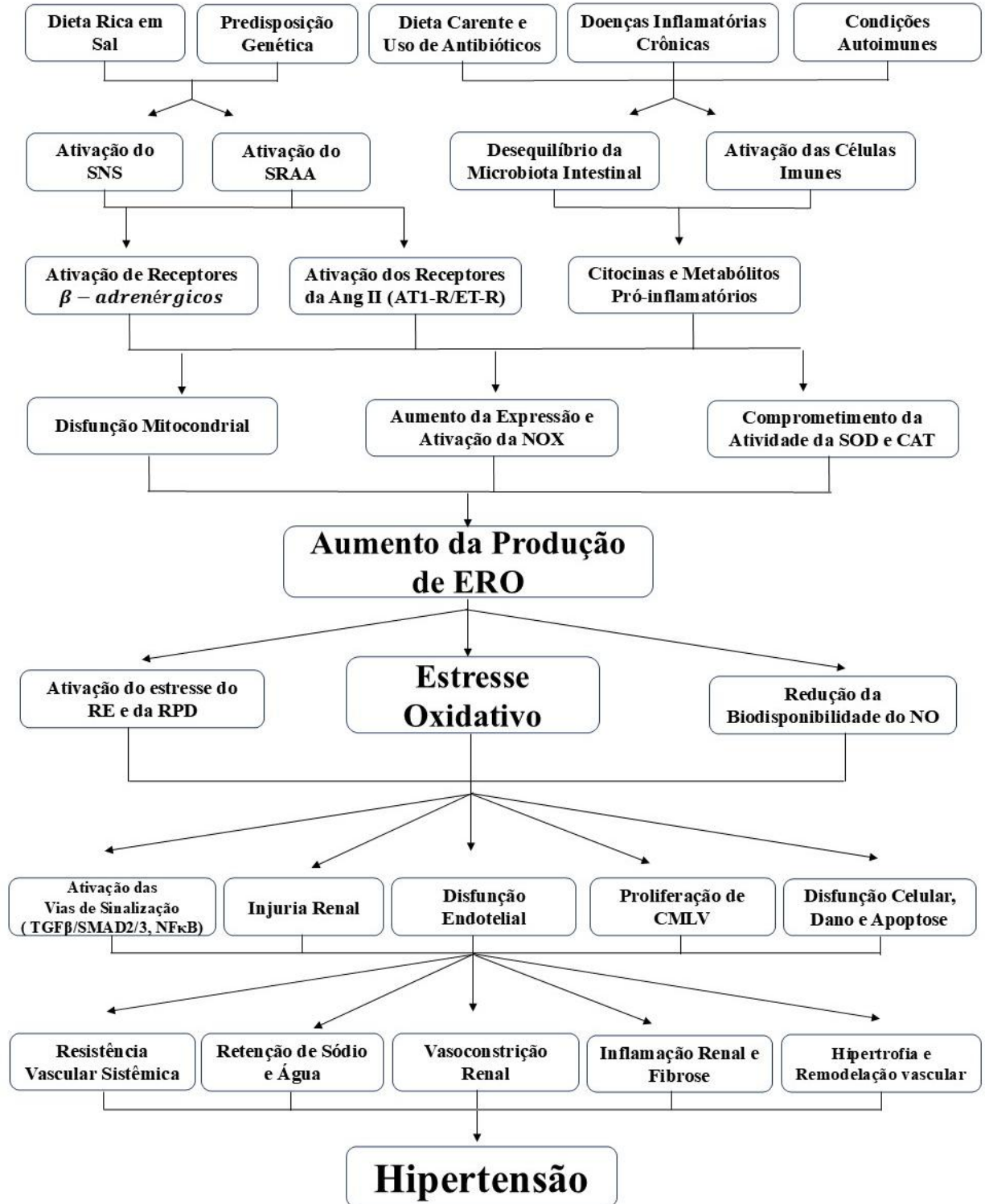
A hipertensão arterial sistêmica permanece como uma condição clínica de elevada prevalência e difícil controle, tanto no Brasil quanto em escala global. Dados do Ministério da Saúde indicam que aproximadamente 24,5% da população adulta brasileira é hipertensa, com predominância entre mulheres (61,6%). No período de uma década, foram registradas 551.262 mortes atribuídas a causas hipertensivas, das quais 53% ocorreram em mulheres. Em 2020, os estados com maiores coeficientes de mortalidade por doenças hipertensivas foram Piauí (45,7 óbitos por 100 mil habitantes), Rio de Janeiro (44,6/100 mil) e Alagoas (38,8/100 mil) (Ministério da Saúde, 2022).

A fisiopatologia da HAS é notoriamente complexa e multifatorial, envolvendo alterações na homeostase de sistemas reguladores da pressão arterial, como os sistemas nervoso autônomo, endócrino, imunológico e renal. Fatores genéticos, obesidade, inflamação crônica de baixo grau e elevado consumo de sódio também desempenham papéis importantes nesse contexto (Hengel, Benitah, Wenzel, 2022; Goorani, Zangene, Imig, 2024).

A Teoria do Mosaico, proposta inicialmente por Irvine Page em 1967, passou por reformulações importantes nas últimas décadas. Em 2013, Harrison revisitou a teoria à luz de evidências contemporâneas, posicionando o estresse oxidativo (EO) como elemento central na

gênese e progressão da hipertensão arterial (Harrison *et al.*, 2021), como ilustrado na Figura 6.

Figura 6 – Principais vias fisiopatológicas que colocam o estresse oxidativo como elemento central na gênese e progressão da hipertensão arterial



Fonte: Adaptada de Arendshorst *et al.*, 2024.

O estresse oxidativo tem sido amplamente implicado na disfunção endotelial e na progressão da aterosclerose, sobretudo por promover a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), intensificar processos inflamatórios e favorecer o recrutamento de macrófagos, culminando na formação de células espumosas. Além disso, contribui para o remodelamento vascular, incluindo o aumento da rigidez arterial, fator determinante da elevação da resistência vascular periférica e, por conseguinte, da pressão arterial (Manful *et al.*, 2025; Pandovan *et al.*, 2023).

A relevância do estresse oxidativo na fisiopatologia da hipertensão decorre da ação das espécies reativas de oxigênio e da sinalização redox em diferentes níveis de organização biológica. As ROS exercem efeitos deletérios sobre o endotélio vascular, promovem alterações fenotípicas em células musculares lisas, induzem remodelamento cardiovascular e comprometem a função renal. Estimulam, ainda, o sistema nervoso simpático, ativam células imunes e intensificam a inflamação sistêmica (Touyz *et al.*, 2020; Griendling *et al.*, 2021). Esses mecanismos, detalhados na Figura 6, configuram uma rede interconectada de eventos patológicos que sustentam e amplificam o estado hipertensivo.

1.6.1 Disfunções no metabolismo do óxido nítrico e fisiologia vascular

As espécies reativas de oxigênio afetam a biodisponibilidade e a síntese do óxido nítrico, elemento chave na regulação da PA. A inativação direta do NO pelas EROs e a redução da tetrahidrobiopterina (BH4), cofator essencial da eNOS, comprometem a produção endotelial de NO, promovendo vasoconstrição e elevação da PA (Kanwar, 2011). As EROs também inibem a dimetilamino-hidrolase, enzima que metaboliza a dimetilarginina assimétrica (ADMA), levando à sua acumulação e consequente inibição da eNOS (Rochette *et al.*, 2013; Guo, Xing, Jin, 2023).

A deficiência de NO afeta diversos sistemas: nos rins, aumenta a reabsorção de sódio e água e a resistência vascular; no cérebro, intensifica a atividade do sistema nervoso simpático; no endotélio, contribui para a aterogênese; e nas membranas celulares, estimula a formação de mediadores vasoconstritores e pró-inflamatórios derivados da oxidação do ácido araquidônico (Vaziri, 2008).

1.6.2 Indução da resposta inflamatória

O EO e a inflamação formam um ciclo de retroalimentação: as EROs ativam vias de

sinalização intracelular redox-sensíveis (JNK, MAPK) e fatores de transcrição como NF- κ B e AP-1, induzindo a expressão de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. O EO também induz proteínas de choque tóxico, amplificando a resposta inflamatória e promovendo a infiltração leucocitária, além de aumentar a produção tecidual de EROs (Vaziri, 2006).

1.6.3 Interação com o Sistema Renina-Angiotensina

O EO ativa o sistema renina-angiotensina (SRA), contribuindo para disfunções cardiovasculares e renais. A angiotensina II (Ang II) regula os NOXs vasculares e estimula a produção de EROs via NADPH oxidase, promovendo vasoconstrição e inflamação (Arendshorst *et al.*, 2024). O ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) gerado reage com o NO, formando peroxinitrito ($ONOO^-$), reduzindo sua biodisponibilidade e exacerbando a hipertensão (Senoner; Dichtl, 2019; Gonzalez *et al.*, 2018).

O elo entre o EO e o SRA é evidenciado pela atuação da NAD(P)H oxidase em células musculares lisas e endoteliais. A redução da atividade do NO pode decorrer da disfunção da eNOS, seja por alterações na sua expressão, falta de substrato/cofator ou degradação do NO (Masenga *et al.*, 2023).

1.6.4 Alterações da fisiologia renal

Nos rins, diferentes tipos celulares produzem EROs, com destaque para a expressão das enzimas NOX-1 e NOX-4. Em condições fisiopatológicas, a ativação dessas enzimas leva à superprodução de EROs, o que compromete vias de sinalização sensíveis ao estado redox, como aquelas mediadas pelo fator nuclear kappa B (NF- κ B) e pelo fator de crescimento transformador beta (TGF- β).

Esse processo resulta em danos às células endoteliais, ativação de citocinas inflamatórias e promoção da fibrose renal, afetando negativamente a função de filtração glomerular. Consequentemente, contribui para o desenvolvimento de lesão renal e elevação da pressão arterial (Ha, 2013; Arendshorst *et al.*, 2024; Scott, Quaggin, 2015; Sedeek *et al.*, 2013).

1.6.5 Interação com Sistema Nervoso Central (SNC)

O cérebro, em virtude de seu elevado consumo de oxigênio e da abundância de ácidos graxos poli-insaturados em sua composição lipídica, apresenta alta vulnerabilidade ao estresse

oxidativo (Halliwell, 2006). No contexto da HAS, a ativação do sistema nervoso central, impulsionada por aferências simpáticas e pela ação de hormônios como a Ang II e a aldosterona, representa um eixo fisiopatológico central (Zimmerman *et al.*, 2004).

Evidências demonstram que a produção local de EROs em núcleos encefálicos reguladores da pressão arterial compromete a biodisponibilidade do NO, reduzindo sua ação vasodilatadora e promovendo disfunção neurovascular (Campos, 2009; Zimmerman *et al.*, 2004). A ativação da NADPH oxidase por Ang II nessas regiões neurais potencializa a geração de EROs e, consequentemente, intensifica a resposta pressórica (Griendling *et al.*, 1994).

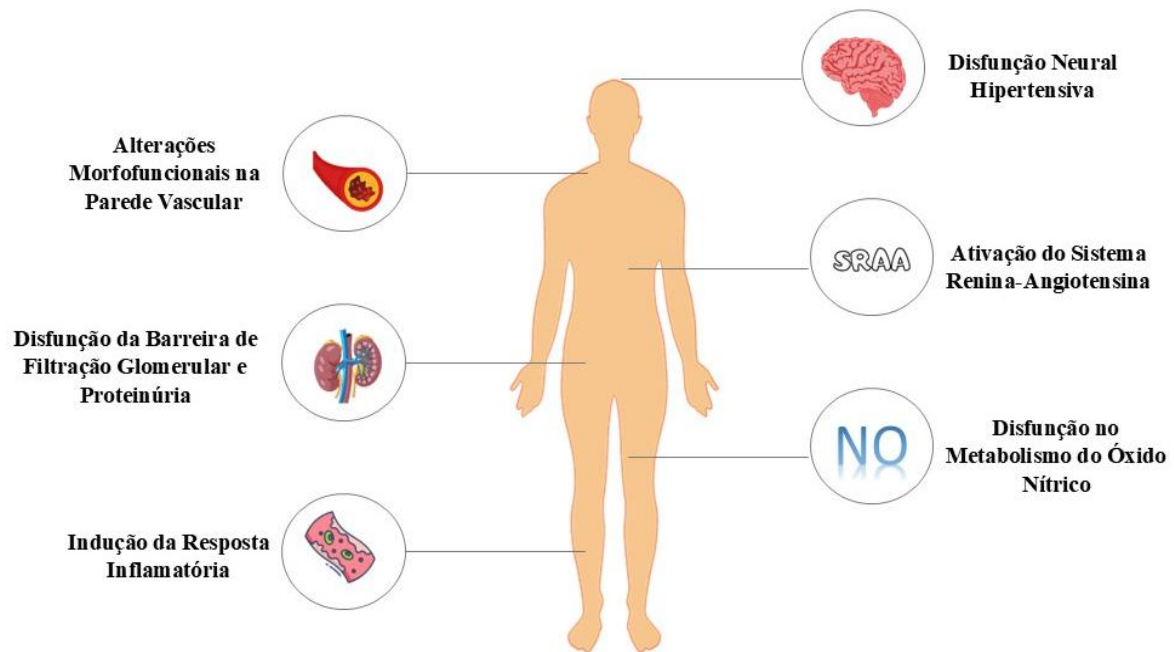
Dentre os núcleos mais relevantes nesse processo, destacam-se a medula ventrolateral rostral (RVLM) e o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), ambos críticos para o controle simpático e diretamente implicados na gênese e manutenção da hipertensão (Campos; Bergamaschi, 2006).

1.6.6 Alterações morfofuncionais da parede vascular

A HAS é marcada por disfunção endotelial e alterações estruturais da parede vascular, resultantes do EO. A eNOS, ao converter L-arginina em NO, modula o tônus vascular e inibe processos pró-aterogênicos. O $O_2^{\bullet-}$, ao reagir com o NO para formar $ONOO^-$ e $\bullet OH$, compromete a vasodilatação dependente do endotélio (Storch *et al.*, 2017). Estudos mostram que a neutralização do $O_2^{\bullet-}$ por miméticos de SOD restaura a resposta vasodilatadora, corroborando o papel do EO na disfunção vascular (Grujicic, Antiño, 2024; Batinic-Haberle, Tovmasyan, Spasojevic, 2015).

A redução do NO também favorece a ação da endotelina-1 (ET-1), que promove vasoconstrição e proliferação celular, intensificando o estado hipertensivo. A NAD(P)H oxidase é reconhecida como principal fonte de $O_2^{\bullet-}$ nas células musculares lisas e endoteliais, sendo um alvo importante na fisiopatologia da HAS (Yugar-Toledo *et al.*, 2015).

Figura 7 – Esquema ilustrativo das principais alterações causadas pelo estresse oxidativo no desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

1.7 Efeitos do etanol sobre a pressão arterial

A ingestão de etanol está fortemente associada à indução de estresse oxidativo e ao aumento da produção de EROs, por meio de mecanismos tanto diretos quanto indiretos. Indiretamente, esse processo decorre do metabolismo hepático do etanol, enquanto, diretamente, envolve a modulação negativa de sistemas antioxidantes celulares e a ativação de enzimas pró-oxidantes, resultando em um ambiente intracelular desequilibrado redox. Tal ambiente favorece o surgimento de disfunção endotelial e o subsequente desenvolvimento de hipertensão arterial (Phillips *et al.*, 2020).

A associação entre consumo de etanol e aumento da pressão arterial foi inicialmente descrita em 1915 pelo médico francês Camille Lian. Desde então, múltiplos estudos clínicos e experimentais têm reforçado essa relação, revelando que a ingestão crônica de etanol desencadeia uma cascata de eventos fisiopatológicos, incluindo alterações neuroendócrinas, ativação de processos inflamatórios, disfunção endotelial e vascular, bem como remodelação estrutural da parede arterial, que culmina na elevação sustentada da pressão arterial (Marchi, Muniz, Tirapelli, 2014; Phillips *et al.*, 2020).

Modelos experimentais corroboram esses achados ao demonstrarem que a magnitude da resposta hipertensiva está intimamente relacionada ao tempo e à intensidade da exposição ao etanol (Quadro 6). Nas últimas décadas, o estresse oxidativo tem emergido como a principal

via patogênica subjacente aos efeitos vasculares deletérios induzidos pelo etanol, atuando como mediador central das alterações funcionais e morfológicas observadas no leito vascular (Ceron *et al.*, 2018; Padovan *et al.*, 2023).

Dentro desse contexto, o etanol compromete a regulação do tônus vascular ao desestabilizar os mecanismos de contração e relaxamento da musculatura lisa. A produção exacerbada de EROs ativa vias de sinalização redox-dependentes, reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e promove o aumento dos níveis intracelulares de cálcio (Ca^{2+}), eventos que, em conjunto, favorecem a instalação da disfunção endotelial e a elevação do tônus vasomotor (Padovan *et al.*, 2023).

Quadro 6 – Demonstrativos do efeito do etanol na pressão arterial em modelos experimentais

Espécie	Dose	Período de Tratamento	Aumento da PA
Ratos Wistar	Etanol 20%	12 semanas	25% na PAM (de 98 a 122 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	12 semanas	27% na PAS (de 117 a 149 mmHg)
Ratos Sprague Dawley	Etanol 20%	12 semanas	38% na PAS (de 106 a 147 mmHg)
Ratos Sprague Dawley	Etanol 20%	22 semanas	26% na PAS (de 115 a 145 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	13 semanas	21% na PAM (de 98 a 119 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	12 semanas	21% na PAM (de 102 a 124 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	12 semanas	24% na PAM (de 98 a 122 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 7,2%	4 semanas	12% na PAS (de 112 a 125 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	4 semanas	19% na PAM (de 98 a 117 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	5 semanas	16% na PAS (de 125 a 144 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	5 semanas	17% na PAS (de 119 a 140 mmHg)
Ratos pescadores	4g/kg/	12 semanas	52% na PAM (de 92 a 140 mmHg)
Ratos Wistar Hannover	Etanol 20%	5 semanas	29% na PAM (de 92 a 119 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	9 semanas	25% na PAM (de 97 a 122 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	5 semanas	23% na PAM (de 85 a 105 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	9 semanas	23% na PAM (de 98 a 121 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 20%	5 semanas	13% na PAS (de 124 a 140 mmHg)
Ratos Wistar Hannover	Etanol 20%	9 semanas	25% na PAS (de 126 a 158 mmHg)
Ratos pescadores	4g/kg/	12 semanas	42% na PAM (de 98 a 140 mmHg)
Rato C57BL/6	Etanol 20%	12 semanas	15% na PAS (de 115 a 132 mmHg)
Ratos pescadores	4g/kg/	12 semanas	54% na PAM (de 90 a 142 mmHg)
Ratos Wistar Kyoto	Etanol 10%	7 semanas	33% na PAS (de 115 a 153 mmHg)
Ratos Wistar	Etanol 15%	4 semanas	23% na PAS (de 119 a 147 mmHg)

Fonte: Padovan *et al.*, 2023.

Entre as fontes enzimáticas de EROs, a NADPH oxidase se destaca como uma das principais vias ativadas em resposta ao etanol. A ativação desta enzima na parede vascular está associada ao aumento da lipoperoxidação, à disfunção endotelial e à modulação adversa do tônus vascular, com manifestações clínicas como hipercontratibilidade e prejuízo da vasorrelaxação (Marchi *et al.*, 2016; Ceron *et al.*, 2018; Husain, 2007).

A angiotensina II (Ang II) desempenha papel crucial nessa resposta, ao promover a ativação da NADPH oxidase por meio de sua interação com os receptores do tipo AT1. Essa ativação induz a expressão das isoformas NOX1 e NOX2, resultando em superprodução de

EROs e intensificação da resposta contrátil, contribuindo para o aumento da pressão arterial (Passaglia *et al.*, 2015; Arendshorst *et al.*, 2024).

Paralelamente, a aldosterona, também estimulada em resposta ao etanol, ativa os receptores mineralocorticoides e promove a regulação positiva da expressão da NOX1. Esse processo culmina em aumento da produção de EROs, indução da ciclooxigenase-2 (COX-2) e produção de prostanoídes vasoconstritores, como o tromboxano A₂ (TXA₂), que contribuem adicionalmente para a elevação do tônus vascular (Dourado *et al.*, 2023).

Do ponto de vista antioxidante, o consumo de etanol compromete os mecanismos endógenos de defesa ao promover a redução da atividade de enzimas-chave como superóxido dismutase (SOD) (Kado *et al.*, 2024; Gopal *et al.*, 2025) e glutathione peroxidase (GPx) (Huang *et al.*, 2009; Tsermpini; Plemenitaš; Dolžan, 2022), além de reduzir os níveis de glutathione reduzida (GSH) e a razão GSH/GSSG (Husain, Vazquez-Ortiz, Lalla, 2007; Ceron *et al.*, 2018). A atividade da catalase, por sua vez, parece variar conforme o padrão de exposição ao etanol, sendo dependente de dose e tempo de consumo (Ceron *et al.*, 2018). Essa supressão do sistema antioxidante favorece o estabelecimento de um estado pró-oxidante persistente na vasculatura.

A elevação do Ca²⁺ intracelular em células musculares lisas vasculares também constitui um importante mecanismo envolvido na hipercontratibilidade associada ao etanol. Esse efeito é, em grande parte, mediado pela ação de EROs como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e o ânion superóxido (O₂^{•-}), que estimulam a via da COX, resultando na síntese de prostanoídes vasoconstritores. A interação entre desregulação redox, sinalização do cálcio e ativação de vias eicosanoides forma um eixo patofisiológico relevante na gênese da hipertensão associada ao etanol, contribuindo para o aumento sustentado do tônus vascular (Yogi *et al.*, 2010).

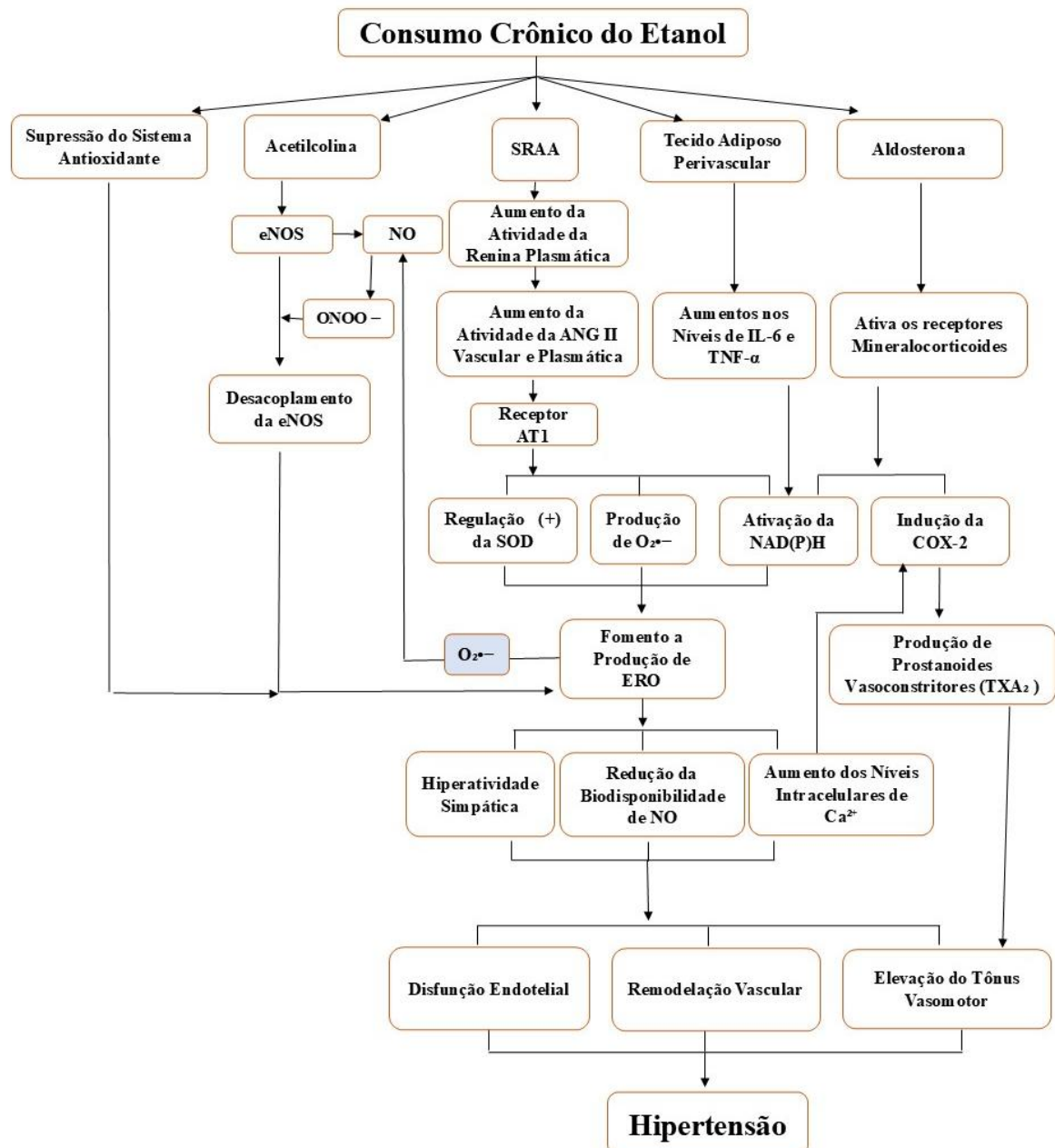
Além disso, o etanol compromete a resposta vasodilatadora dependente do endotélio à acetilcolina, tanto por inibição da via do GMP cíclico mediada pelo fator relaxante derivado do endotélio (EDRF) quanto por prejuízo do mecanismo de relaxamento independente desse segundo mensageiro (Naik *et al.*, 2018). A disfunção pode ainda ser agravada por deficiência na biodisponibilidade ou utilização do tetrahidrobiopterina (BH₄), cofator essencial para a atividade da eNOS. A escassez de BH₄ favorece o desacoplamento da enzima, resultando na produção de O₂^{•-} em detrimento de NO, o que exacerba a disfunção endotelial (Sun *et al.*, 2001; Kuzkava *et al.*, 2003).

Esse quadro é potencializado pela superexpressão da isoforma induzível da NO sintase (iNOS), que leva à liberação sustentada de NO em concentrações elevadas. Em presença de O₂^{•-}, ocorre a formação de peroxinitrito (ONOO⁻), uma espécie reativa citotóxica, com efeitos

deletérios sobre a integridade do endotélio vascular (Ceron *et al.*, 2018; Tirapelli *et al.*, 2012).

Em síntese, o consumo crônico de etanol promove uma resposta oxidativa intensa na vasculatura, modulada por alterações neuro-hormonais que envolvem a ativação da NADPH oxidase, a produção excessiva de EROs e o comprometimento das defesas antioxidantes. As consequências dessa disfunção redox incluem acúmulo intracelular de Ca^{2+} , redução da biodisponibilidade de NO, prejuízo da vasorrelaxação e desorganização da homeostase vascular. Esses fatores convergem para a instalação de um estado hipertensivo sustentado (Padovan *et al.*, 2023), conforme ilustrado na Figura 8.

Figura 8 – Esquema ilustrativo das principais vias produtoras de espécies reativas desencadeada pelo etanol e suas implicações no desenvolvimento da hipertensão arterial



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

1.8 Conclusão

O estresse oxidativo é um fator chave na fisiopatologia da hipertensão arterial e das doenças cardiovasculares, sendo agravado por agentes externos como o etanol. A ingestão crônica de etanol intensifica a produção de espécies reativas de oxigênio, favorece a disfunção endotelial e contribui para a elevação da pressão arterial. Esse desequilíbrio redox compromete diretamente a integridade vascular e acelera a progressão de danos cardiovasculares.

Por outro lado, os antioxidantes (enzimáticos e não enzimáticos) desempenham papel essencial na neutralização dessas espécies reativas, ajudando a restaurar a homeostase redox. Estudos indicam que compostos antioxidantes podem atenuar os efeitos deletérios induzidos pelo etanol, melhorar a função endotelial e contribuir para o controle da hipertensão.

Portanto, compreender as interações entre etanol, estresse oxidativo e sistemas antioxidantes é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes na prevenção e no tratamento das doenças cardiovasculares.

Capítulo II

Revisão Sistemática e Prospectiva

CAPÍTULO II – PRODUTOS NATURAIS NO TRATAMENTO DA HAS - REVISÃO SISTEMÁTICA E PROSPECTIVA

Este capítulo corresponde ao artigo publicado no periódico *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* (JCR 2.65, Qualis A3; <https://doi.org/10.1155/2022/8499625>).

Produtos Naturais Bioativos Contra a Hipertensão Arterial Sistêmica: Uma Revisão Sistemática e Prospectiva dos Últimos 20 anos

Maisa Gomes da Silva¹, Sara Léa Fortes Barbosa^{1,2}, Diego Santos Silva¹, Isadora Basílio Meneses Bezerra¹, Érika Alves Bezerra^{1,2}, Angélica Gomes Coelho¹, Ilmara Cecília Pinheiro da Silva Morais¹, Luis Mário Rezende-Júnior¹, Iolanda Souza do Carmo², José de Sousa Lima-Neto³, Simón Gabriel Comerma-Steffensen^{4,5}, Antônia Maria das Graças Lopes Citó² e Daniel Dias Rufino Arcanjo^{1*}

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica é um dos riscos cardiovasculares mais comuns, correspondendo a 45% das mortes por DCV. O uso de produtos naturais, como plantas medicinais, faz parte da história terapêutica humana há milênios e tem sido empregado como alternativa no tratamento anti-hipertensivo. Esta revisão prospecta produtos naturais testados experimentalmente contra a hipertensão nos últimos 20 anos, com base em bibliotecas científicas e documentos de patentes. Para isso, realizou-se uma revisão sistemática sobre a adoção do protocolo PRISMA e um levantamento da literatura científica que sintetiza artigos publicados entre 2001 e 2020 sobre o uso de plantas medicinais ou outros organismos, suas partes e mecanismos de ação. Além disso, foi realizada uma prospecção tecnológica em escritórios de patentes de diferentes países, buscando verificar tecnologias baseadas em produtos naturais reivindicados para o tratamento ou prevenção da hipertensão. Foram incluídos artigos científicos em que um produto natural foi testado experimentalmente quanto à atividade anti-hipertensiva (parte de plantas, extratos de plantas e produtos derivados de outros organismos). Os resumos selecionados dos artigos e documentos de patentes passaram por rigoroso processo de triagem. Aqueles que não estavam relacionados aos efeitos anti-hipertensivos ou que apenas reivindicavam aplicações potenciais foram excluídos. Foram recuperados oitenta espécimes de espécies biológicas que apresentaram atividade anti-hipertensiva, sendo 01 pertencente ao reino Fungi e 02 ao reino Protista, com destaque para as famílias *Asteraceae* e *Lamiaceae*, com 6 representantes cada. Folhas e partes aéreas foram as estruturas mais utilizadas na extração de produtos anti-hipertensivos, sendo a maceração o método de extração predominante. Entre os compostos fitoquímicos analisados, destacaram-se alcaloides, terpenos, cumarinas, flavonoides e peptídeos, com a redução do estresse oxidativo e a liberação de NO entre os principais mecanismos de ação envolvidos. Quanto ao número de depósitos de patentes, a China se destacou, com 813 registros. A atividade anti-hipertensiva dos produtos naturais ainda é pouco explorada nos países ocidentais. China e Índia apresentam os resultados mais expressivos na área, confirmando a forte influência da medicina tradicional nesses países.

¹Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

²Departamento de Química, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

³Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

⁴Farmacologia Pulmonar e Cardiovascular, Departamento de Biomedicina, Universidade de Aarhus, Dinamarca

⁵Departamento de Ciências Biomédicas/Fisiologia Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Central da Venezuela, Maracay, Aragua, Venezuela

*¹ Autor correspondente. E-mail: daniel.arcanjo@ufpi.edu.br

2.1 Introdução

A hipertensão arterial (HA) é uma doença complexa, multifatorial e poligênica, dependente de fatores dietéticos, demográficos e genéticos, resultante do desequilíbrio de vários sistemas, considerada um problema de saúde pública e fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV), promovendo insuficiência renal e acidente vascular cerebral. Definida pelos níveis pressóricos, a HA é caracterizada pela elevação persistente e sustentada da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mm·Hg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mm·Hg (Watanabe; Casarini, 2015).

As DCV são as principais causas de morte, internações e atendimento ambulatorial em todo o mundo, inclusive em países em desenvolvimento, como o Brasil. Em 2017, dados revisados do DATASUS mostraram a ocorrência de 1.312.663 óbitos no total, com percentual de 27,3% para DCV, sendo a HA associada a 45% dessas mortes cardíacas (Brasil, 2020).

Recentemente, um estudo conduzido pelo *Imperial College London*, em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mostrou que o número de adultos com hipertensão entre 30 e 79 anos aumentou de 650 milhões para 1,28 bilhão nos últimos 30 anos, sobretudo em países em desenvolvimento. O estudo revelou que a prevalência de HA diminuiu em países de alta renda (Canadá, Peru e Suíça), enquanto nos países de baixa renda (República Dominicana, Jamaica, Paraguai, Hungria e Polônia) houve um aumento significativo. Entre os fatores associados a esse aumento estão o envelhecimento populacional e a maior exposição a outros fatores de risco (Zhou *et al.*, 2021). As projeções mostram que, até 2030, 41,4% dos adultos americanos terão hipertensão, representando um aumento de 8,4% em relação às estimativas de 2012 (Go *et al.*, 2013).

Determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP), a pressão arterial é regulada por mecanismos neurais, renais, humorais, endoteliais e por controle local das funções cardiovascular e renal. Assim, a HAS pode se desenvolver a partir de anormalidades em qualquer mecanismo de controle homeostático da RVP e/ou DC (Sanjuliani, 2002).

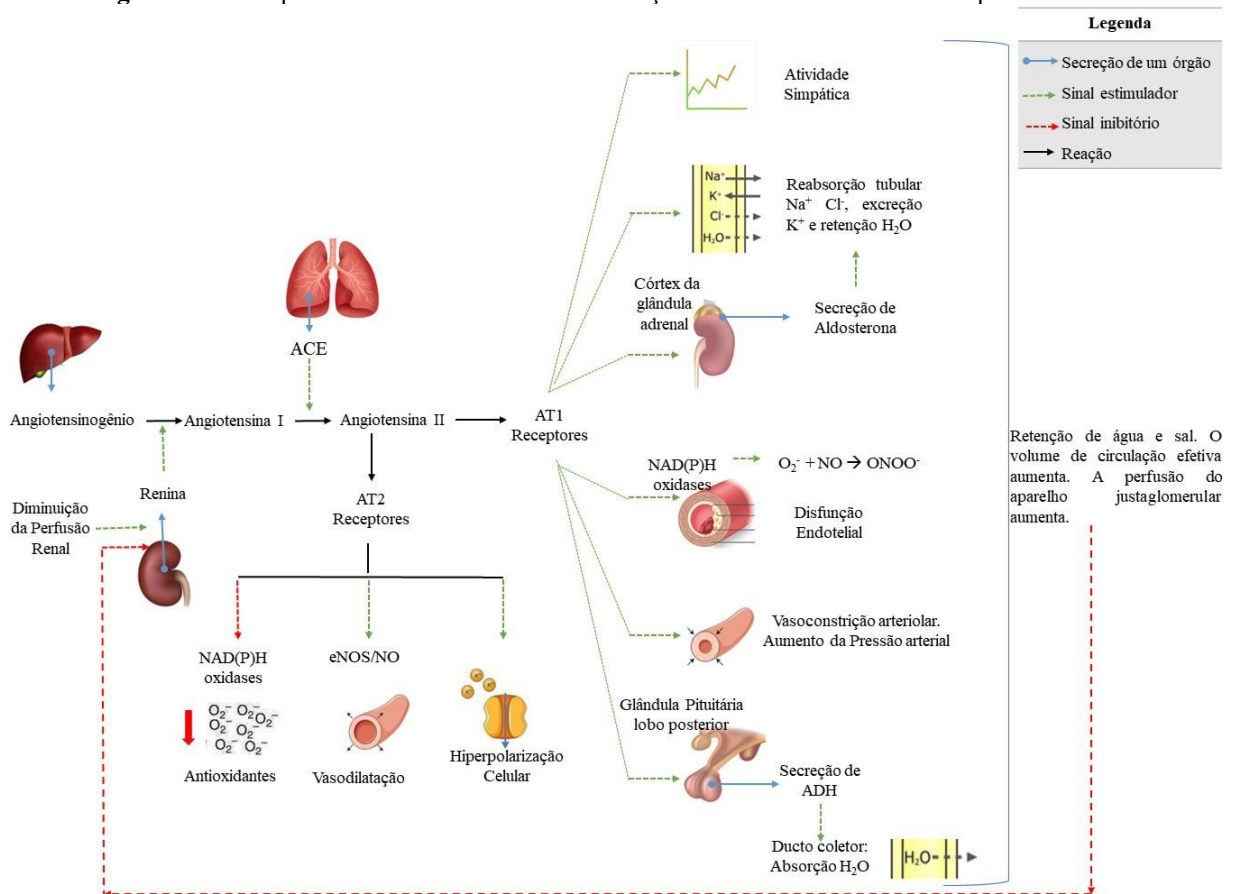
A fisiopatologia da HA envolve alterações em seus diferentes mecanismos (disfunção barorreflexa, aumento da ativação simpática, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, maior atividade da NAD(P)H oxidase, estresse oxidativo e disfunção endotelial) (Pereira *et al.*, 2019), cujo traço comum é a disfunção endotelial, caracterizada pela baixa disponibilidade de óxido nítrico (NO) e pelo consequente desequilíbrio local entre fatores de

relaxamento e constrição das arteríolas (Kannel; Larson, 1993).

Classicamente, o tratamento da HA consiste no uso de terapia anti-hipertensiva, que associada ou não a outros métodos (como modificações no estilo de vida), pode efetivamente reduzir a morbimortalidade relacionada a essa condição (Pereira *et al.*, 2019). Esta informação torna-se de grande relevância para a comunidade acadêmica e científica, como forma de traçar novas estratégias de intervenção, para que o indivíduo com esta doença possa obter maior sucesso no seu controle e tratamento. Dessa maneira, medidas farmacológicas e não farmacológicas protegem contra a disfunção endotelial, ajudando a preservar a função cardiovascular por meio da redução do estresse oxidativo e outros mecanismos (Páez, 2013).

A Figura 9 resume alguns mecanismos fisiológicos que podem ser explorados como base para condutas terapêuticas:

Figura 9 – Principais mecanismos e vias de sinalização envolvidos no controle da pressão arterial



Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Embora mais de 50% dos medicamentos existentes sejam sintetizados a partir de substâncias extraídas de plantas e ervas, a busca por princípios ativos vegetais começou apenas entre os séculos XIX e XX, segundo registros históricos (Calixto; Siqueira Júnior, 2008), dando origem aos primeiros fármacos com as características atuais. Dentre os principais

medicamentos de uso clínico derivados de produtos naturais, destacam-se a efedrina (da *Ephedra sinica*), a aspirina (da *Salix alba*), a lovastatina (da *Monascus purpureus*) e a reserpina (da *Rauwolfia serpentina*) (Baharvand-ahmadi *et al.*, 2016).

Com base nesse conhecimento, este estudo teve como objetivo realizar uma avaliação sistemática das pesquisas dos últimos 20 (vinte) anos sobre produtos naturais com atividade anti-hipertensiva, reunindo informações relevantes de artigos científicos e patentes.

2.2 Material e métodos

Por meio da adoção do protocolo PRISMA, realizou-se uma revisão sistemática utilizando artigos científicos que abordavam a atividade anti-hipertensiva de produtos naturais. Seguindo a diretriz proposta por Sampaio e Mancini (2007), formulou-se a seguinte questão: “Quantos produtos naturais têm atividade anti-hipertensiva comprovada e foram descritos em artigos científicos publicados nos últimos 20 anos?”.

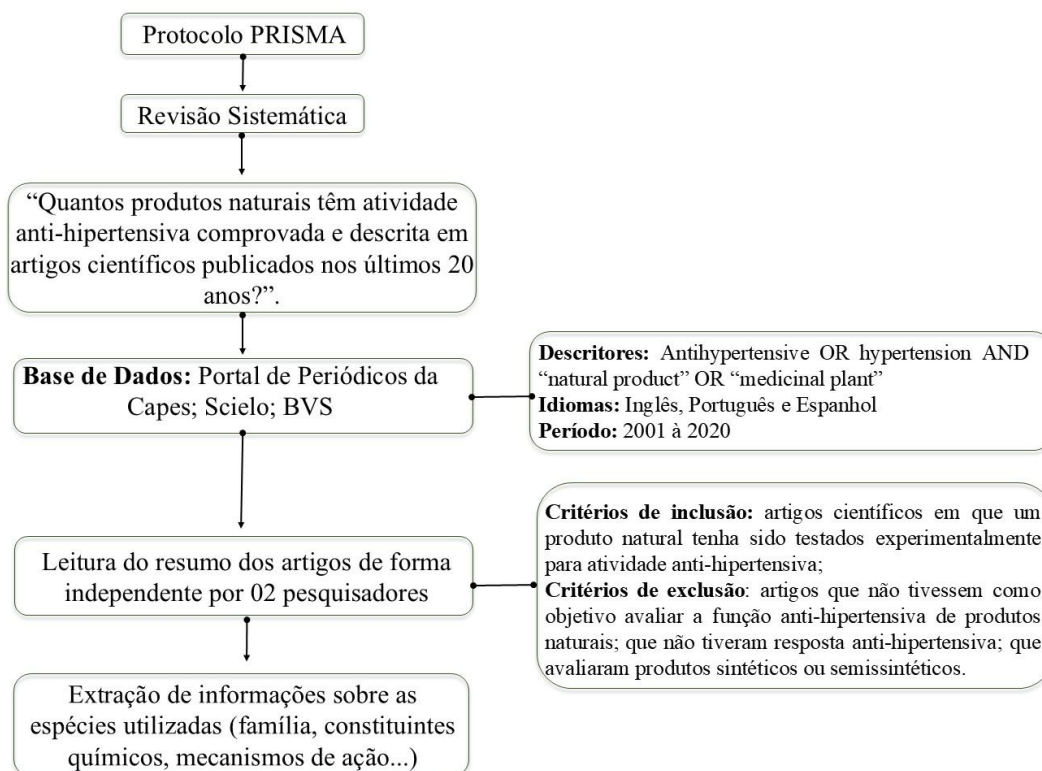
A busca foi conduzida em maio de 2020 nas bibliotecas virtuais: Portal de Periódicos Capes, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e portal BVS (*Virtual Health Library*), empregando os termos: anti-hipertensivo, hipertensão, “produtos naturais” e “planta medicinal”. Os artigos deveriam ter sido publicados entre os anos de 2001-2020 e redigidos em inglês, português ou espanhol. No Portal Regional da BVS, foram incluídos apenas artigos com texto completo disponível (Figura 10).

Após a catalogação, a leitura dos resumos foi realizada por dois pesquisadores, de forma independente. Foram incluídos artigos científicos nos quais um produto natural havia sido testado experimentalmente quanto à atividade anti-hipertensiva (partes/extratos de plantas e produtos derivados de outros organismos). Aqueles que não tinham como objetivo avaliar essa função, bem como os relacionados a produtos sintéticos ou semissintéticos, foram excluídos. Posteriormente, foram extraídas informações sobre as espécies utilizadas (família, constituintes químicos e mecanismos de ação) para a construção da obra.

Concomitantemente, realizou-se um estudo tecnológico prospectivo para verificar as patentes depositadas e publicadas nos últimos 20 anos, a fim de obter uma visão atual em relação às tecnologias utilizadas para plantas medicinais na prevenção da hipertensão. A busca foi conduzida nas bases INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial), USPTO (*United States Patent and Trademark Office*), EPO (*European Patent Office*), WIPO (*World Intellectual Property Organization*) e LATIPAT, utilizando as palavras-chave: planta(s) medicinal(is) e

erva(s), associada(s) a hipertensão, anti-hipertensivo e atividade hipotensora. Em caso de duplicação, foi considerada apenas a patente do banco de dados diferente da WIPO, após a leitura exploratória dos títulos e resumos.

Figura 10 – Processo do protocolo de pesquisa e seleção de artigos científicos sobre produtos naturais com atividade anti-hipertensiva



Fonte: Elaboração Própria, 2022.

2.3 Resultados e discussão

A busca pelos termos associados à hipertensão, anti-hipertensivos, produtos naturais e plantas medicinais (em três bibliotecas virtuais selecionadas), resultou em um total de 219.519 artigos publicados entre os anos de 2001 e 2020. Desse total, 3.813 foram provenientes de pesquisas no Portal de Periódicos Capes, 3.203 do SciELO e 212.503 do portal da BVS.

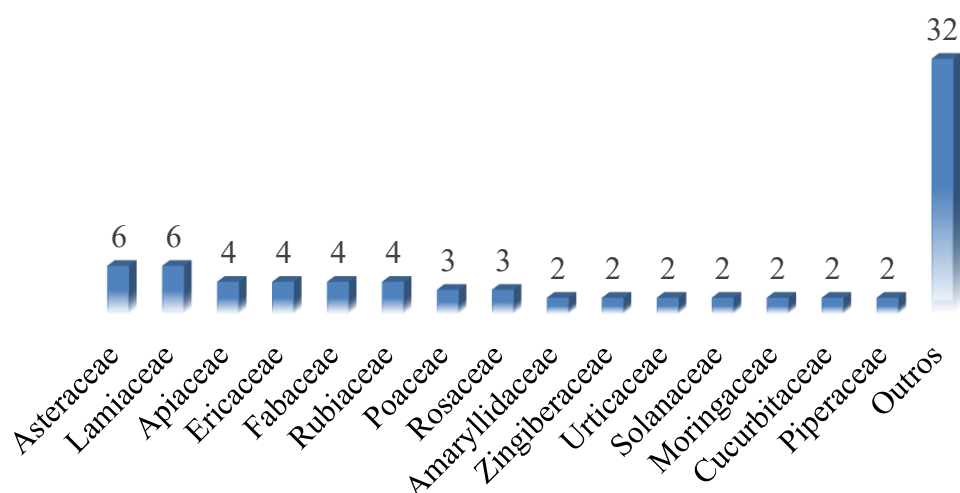
Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 95 artigos foram selecionados. Nesses trabalhos, foram identificados 80 espécimes de espécies biológicas com atividade anti-hipertensiva, sendo 01 pertencente ao reino Fungi e 02 ao reino Protista (Quadro 7). Foram encontradas espécies das mais diversas famílias, com destaque para *Asteraceae* e *Lamiaceae*, com 6 representantes cada (Gráfico 1).

A família *Asteraceae* é uma das maiores do grupo das angiospermas, com cerca de 180 gêneros, sendo considerada uma das mais importantes fontes de espécies vegetais de interesse

terapêutico (Judd *et al.*, 2009). No Brasil, abrange os domínios fitogeográficos da Caatinga, Amazônia, Pantanal, Pampa, Mata Atlântica e Cerrado (Nakajima *et al.*, 2012), e possui grande importância para a composição da vegetação de diversos locais, sendo uma das famílias mais ricas (Barroso *et al.*, 2002).

Suas plantas podem produzir uma grande variedade de compostos secundários; os compostos mais comuns são ácidos fenólicos, poliacetilenos, flavonoides, cumarinas, benzofuranos e terpenóides, como monoterpenos, diterpenos, triterpenos, sesquiterpenos e, especialmente, lactonas sesquiterpênicas (Calabria *et al.*, 2009).

Gráfico 1 – Distribuição das principais famílias botânicas utilizadas em pesquisas científicas sobre produtos naturais com atividade anti-hipertensiva publicadas nos portais das bibliotecas virtuais BVS, CAPES e SciELO (2001-2020)



Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Por sua vez, outro grande representante das angiospermas é a família *Lamiaceae*, com 295 gêneros e cerca de 7.775 espécies (Vianna, 2009), caracterizando-se como um grupo com distribuição cosmopolita, ocorrendo principalmente em savanas abertas e regiões montanhosas de clima tropical a subtropical (Basílio *et al.*, 2006).

Representadas no Brasil por 34 gêneros e 498 espécies, as espécies dessa família produzem uma grande variedade de metabólitos secundários (Harley, 2004) e acumulam substâncias com grande diversidade estrutural, como esteroides, flavonoides, iridoides e terpenoides, incluindo os triterpenos. Estes últimos são conhecidos por terem atividades antitumoral, anti-HIV, anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana e antifúngica, entre outras (Lemes; Ferri; Lopes, 2011). Assim, outros membros dessas famílias merecem ser estudados.

As observações populares sobre o uso e a eficácia das plantas medicinais contribuem significativamente para a divulgação das virtudes terapêuticas das plantas, frequentemente

prescritas pelos efeitos medicinais que produzem, apesar de não terem seus constituintes químicos conhecidos. Indiretamente, esse tipo de cultura medicinal desperta o interesse de pesquisadores em estudos envolvendo áreas multidisciplinares, como botânica, farmacologia e fitoquímica, pois juntas enriquecem o conhecimento sobre a flora mundial (Maciel *et al.*, 2002).

Em geral, a escolha de uma determinada planta medicinal é feita por meio da abordagem etnofarmacológica. Deste modo, definida a espécie vegetal a ser estudada, define-se também o local da coleta, bem como a parte da planta que será investigada (raiz, casca do caule, caule, galhos, folhas, flores e frutos) para o transporte do estudo fitoquímico. Logo, em um projeto que vincule a fitoquímica à farmacologia, deve-se escolher para a coleta a parte da planta que é utilizada na medicina popular (Maciel *et al.*, 2002). Durante o levantamento, observou-se que as folhas e partes aéreas, as raízes e as sementes foram as partes das plantas mais utilizadas para a extração de anti-hipertensivos, conforme demonstrado no Gráfico 2(a).

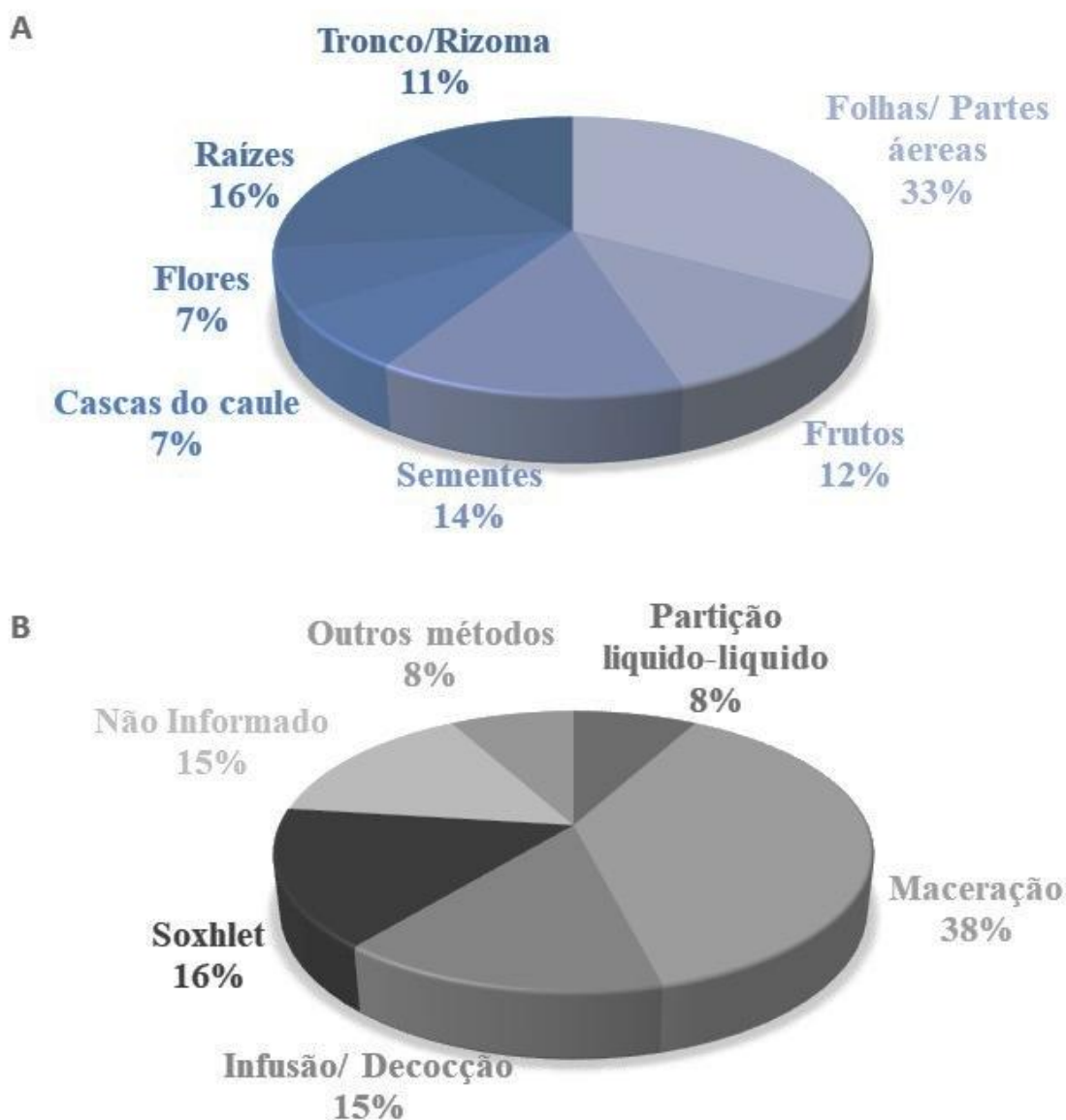
A busca por compostos bioativos de origem natural aumentou consideravelmente nas últimas duas décadas, principalmente devido ao seu potencial preventivo e para o tratamento de doenças cardiovasculares, crônicas e neurodegenerativas (Gil-Chávez *et al.*, 2013). Nesse sentido, encontrar métodos extrativos eficientes, bem como a caracterização de compostos bioativos de fontes naturais, é um grande desafio para os pesquisadores, tendo em vista que para obtenção de extratos de plantas, os métodos incluem: maceração, infusão, percolação, decocção, extração contínua a quente (Soxhlet), extração em contracorrente, extração assistida por micro-ondas, ultrassom, fluido supercrítico e turbolise.

Além dos métodos extrativos, existem vários fatores que influenciam na extração, como a parte do material vegetal utilizado, sua origem, o grau de processamento, o tamanho das partículas, o solvente utilizado, o tempo de extração, a temperatura, a polaridade, concentração de solvente (Tiwari *et al.*, 2011), e como as comunidades fazem isso (Brouwer *et al.*, 2005). A maceração foi o método de extração mais utilizado nas pesquisas revisadas, seguida de infusão/decocção e Soxhlet paralelo. Outras técnicas, como percolação e extração crítica de superfluido, ocorreram com menos frequência, como pode-se observar no Gráfico 2(b).

Com o objetivo de quantificar e qualificar os constituintes químicos de extratos vegetais, cujos efeitos benéficos de algumas substâncias de determinadas espécies atuam como fator chave para o desenvolvimento de bases de pesquisas para futuras aplicações desses bioativos (Moraes *et al.*, 2019), é realizada uma investigação fitoquímica preliminar para reconhecer os constituintes químicos e/ou avaliar sua presença na espécie em estudo (Costa; Hoscheid, 2018). Especificamente, a triagem fitoquímica permite realizar testes preliminares para identificar a

presença de compostos químicos em determinadas espécies vegetais e, assim, associá-los às possíveis atividades biológicas.

Gráfico 2 – (a) Porcentagens das principais partes da planta escolhida; (b) Porcentagens dos principais métodos extrativos usados para obter diferentes produtos naturais com atividade anti-hipertensiva, recuperados das bibliotecas BVS, CAPES e SciELO (2001-2020)



Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Por exemplo, os alcaloides têm propriedades antibacterianas, antifúngicas, antiespasmódicas e antitumorais (Silva *et al.*, 2007; Henrique, Nunomura, Pohlit, 2010), devido à capacidade de desestabilizar membranas biológicas. Ademais, podem inibir a síntese de DNA e RNA ao se ligarem aos ácidos nucleicos e se intercalarem na dupla hélice (Simões *et al.*,

2017). Exemplos de alcaloides atualmente usados são a morfina (analgésicos), escopolamina (anticolinérgicos), teofilina (diuréticos), vincristina (antitumorais) e codeína (antitussígenos) (Bessa *et al.*, 2013).

Os flavonoides são os compostos mais numerosos nas angiospermas e possuem atividades anti-inflamatórias, antialérgicas, antiulcerogênicas, antivirais, antiproliferativas, antioxidantes, hepatoprotetoras, antitrombóticas e anticancerígenas. Os taninos, por sua vez, são compostos fenólicos que possuem a propriedade de se complexar com íons metálicos e macromoléculas, como proteínas e polissacarídeos, o que lhes confere papel antioxidante e de proteção contra herbívoros e micro-organismos. São usados como antissépticos, adstringentes, antidiarreicos e cicatrizantes em queimaduras e inflamações, em razão de sua capacidade de precipitar proteínas (Simões *et al.*, 2007; Luz, 2014). Eles também têm a capacidade de estimular células fagocíticas (Bessa *et al.*, 2013).

Os terpenos compõem alguns óleos essenciais e, portanto, agem para atrair polinizadores. Também possuem ação inseticida, antimicrobiana, hepatoprotetora, analgésica, anti-inflamatória, hemolítica, entre outras (Simões *et al.*, 2007; Luz *et al.*, 2014). Os triterpenos têm efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, cardiovasculares e antitumorais (Ikeda; Murakami; Ohigashi, 2008).

As saponinas têm a capacidade de diminuir a tensão superficial da água e, *in vitro*, causar hemólise eritrocitária. Elas alteram a permeabilidade da membrana celular por ação lipofílica e complexação com lipídios e proteínas, o que causa destruição celular, razão pela qual possuem características tóxicas (Luz *et al.*, 2014). Além disso, desempenham funções moluscicidas, antifúngicas, antimicrobianas, antiparasitárias, antivirais, citotóxicas e antitumorais (Bessa *et al.*, 2013).

Os compostos fenólicos têm a capacidade de neutralizar os radicais livres, inibindo o risco de doenças cardiovasculares, diabetes, tumores e processos inflamatórios. As cumarinas são usadas para dermatoses, psoríase, vitiligo e outras doenças de pele; são também anticoagulantes e laxantes, como as antraquinonas. As catequinas são antioxidantes, termogênicas, anti-inflamatórias e anticancerígenas. Os esteroides têm funções cardiotônicas, ativadores do anabolismo, precursores da vitamina D e contraceptivos (Bessa *et al.*, 2013).

Quadro 7 – Constituintes químicos relacionados ao efeito anti-hipertensivo da espécie, mecanismos de ação, modelo de estudo utilizado e outras informações relevantes nas publicações de 2001-2020

Espécies	Famílias	Peças usadas	Constituintes químicos/classificação	Mecanismos de ação	Modelos de estudo	Referências
<i>Agelanthus dodoneifolius</i>	Loranthaceae	Sem dados	Dodoneína (lactona)	Bloqueio dos canais de cálcio tipo L e inibição da anidrase carbônica em células musculares lisas	Ensaio <i>ex vivo</i> para vasodilatação em anéis aórticos de ratos; ensaio <i>in vitro</i> pelo cultivo de células musculares lisas vasculares, e determinação do RNA mensageiro da isoenzima A da anidrase carbônica em células musculares lisas	CARRE, Grégoire; OUEDRAOGO, Maurice; MAGAUD, Christophe; <i>et al.</i> Vasorelaxation induced by dodoneine is mediated by calcium channels blockade and carbonic anhydrase inhibition on vascular smooth muscle cells. Journal of Ethnopharmacology , 169:8-17, 2015. Doi: 10.1016/j.jep.2015.03.037. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] .
<i>Allium cepa</i>	Amaryllidaceae	Rizoma	Dialil tiossulfinato, metil alil tiossulfinato, alilmetil tiossulfinato, ácido protocatecuico, ácido vanílico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido ferúlico, ácido protocatecuico, ácido vanílico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido ferúlico e ácido sinapínico	Inibição da ECA	Ensaio <i>in vitro</i> de inibição da ECA	OBOH, Ganiyu; ADEMILUYI, Adelayo O; AGUNLOYE, Odunayo; <i>et al.</i> Inhibitory effect of garlic, purple onion, and white onion on key enzymes linked with type 2 diabetes and hypertension. Journal of Dietary Supplements , 16(1):105-118, 2019. Doi: 10.1080/19390211.2018.1438553. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Allium sativum</i>	Amaryllidaceae	Rizoma	S-alil cisteína	Inibição da ECA	Ensaio <i>in vivo</i> com camundongos com hipertensão induzida por frutose	ASDAQ, S. M.; INAMDAR, M. N. Potential of garlic and its active constituent, S-allyl cysteine, as antihypertensive and cardioprotective in presence of captopril. Phytomedicine , 17(13):1016-1026, 2010. Doi: 10.1016/j.phymed.2010.07.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Alpinia zerumbet</i>	Zingiberaceae	Folhas	Rotina e kaempferol-3-O- β -D-glucuronídeo	Estimula a via NO/cGMP	Testes <i>ex vivo</i> de isolamento da artéria	VICTÓRIO, Cristiane Pimentel; <i>et al.</i> Vasodilator Activity of Extracts of Field

			(flavonoides)		mesentérica superior de ratos	Alpinia Purpurata (Vieill) K. Schum and A. Zerumbet (Pers.) Burt et Smith Cultured in Vitro. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences , 45(3):507-514, 2009. Doi: 10.1016/j.jep.2015.03.037 [Google Scholar]
<i>Annona muricata</i>	Annonaceae	Folhas	Roseosídeo, isolariciresinol 9-O- β - D-xilosídeo, massonianosídeo B, icarisídeo E4 e nicotiflorina	Propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-remodelação vascular e redução da expressão do receptor AT1	Ensaio <i>in vitro</i> em células H9C2 estimuladas com Ang II	HONG, Eun; <i>et al.</i> Inhibitory effects of roseoside and icariside E4 isolated from a natural product mixture (NO-ap) on the expression of angiotensin II receptor 1 and oxidative stress in angiotensin II-stimulated H9c2 cells. Molecules , 24(3):1-13, 2019. Doi: 10.3390/molecules24030414. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Angelica dahurica</i>	Apiaceae	Raiz	Imperatorina	Redução do estresse oxidativo e prevenção de lesão renal relacionada à hipertensão	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão renovascular e ensaios <i>ex vivo</i> que avaliam o estado redox celular	CAO, Yan-Jun; HE, Xu; WANG, Nan; HE, Lang. Effects of imperatorin, the active component from radix angelicae (baizhi), on the blood pressure and oxidative stress in 2K,1C hypertensive rats. Phytomedicine , 20(12):1048-1054, 2013. Doi: 10.1016/j.phymed.2013.04.021. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Angelica decursiva</i>	Apiaceae	Raiz	Decursina e nodakenina	Abertura dos canais de potássio	Ensaio em artérias aórticas de ratos	KIM, Bumjung; <i>et al.</i> Vasorelaxant effects of angelica decursiva root on isolated rat aortic rings. BMC Complementary and Alternative Medicine , 17(1):474-478, 2017. Doi: 10.1186/s12906-017-1965-z. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Apium graveolens</i>	Apiaceae	Semente	3-n-butiltalida	Redução da fibrose renal; redução do estresse oxidativo; diminuição dos níveis de TNF- α , IL-6 e NF- κ B	Ensaio <i>in vivo</i> com ratos espontaneamente hipertensos	ZHU, Jun; ZHANG, Yantao; YANG, Changhai. Protective effect of 3-n-Butylphthalide against hypertensive nephropathy in spontaneously hypertensive rats. Molecular Medicine Reports , 11(2):1448-1454, 2015. Doi: 10.3892/mmr.2014.2791. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Arbutus andrachne</i>	Ericaceae	Raiz, folhas e frutos	Fenóis, flavonoides, taninos e antocianinas	Redução do estresse oxidativo	Testes <i>ex vivo</i> para vasodilatação em anéis aórticos de ratos com	ABIDI, Emna; <i>et al.</i> Effects of methanol extracts from roots, leaves, and fruits of the Lebanese strawberry tree (arbutus andrachne)

					endotélio íntegro; ensaios <i>ex vivo</i> que avaliam o estado redox celular	on cardiac function together with their antioxidant activity. Pharmaceutical Biology , 54(6):1035-1041, 2016. Doi: 10.3109/13880209.2015.1100638. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Arbutus unedo</i>	Ericaceae	Raiz	Taninos e flavonoides (quercetina e ácido tânico)	Estimulação da sintase do NO endotelial e ativação de receptores muscarínicos	Testes <i>ex vivo</i> para vasodilatação em anéis de aorta de ratos com endotélio íntegro	LEGSSYER, Abdelkhaleq; <i>et al.</i> Cardiovascular effects of urtica dioica L. In isolated rat heart and aorta. Phytotherapy Research , 16(6):503-507, 2002. Doi: 10.1002/ptr.1087. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	Folhas	Sem dados	Ativação de receptores muscarínicos no coração, reduzindo a frequência cardíaca e aumentando a resistência periférica	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão induzida por injeção de DOCA-sal	OBIEFUNA, Idongesit; YOUNG, Ronald. Concurrent administration of aqueousAzadirachta indica (neem) leaf extract with DOCA-salt prevents the development of hypertension and accompanying electrocardiogram changes in the rat. Phytotherapy Research , 19(9):792-795, 2005. Doi: 10.1002/ptr.1739. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Berberis vulgaris</i>	Berberidaceae	Fruta	Sem dados	Ativação da via l-arginina-óxido nítrico	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão induzida por injeção de DOCA-sal, estudos <i>in vitro</i> em anéis aórticos e estudos <i>in vitro</i> em leitos mesentéricos perfundidos isolados	FATEHI-HASSANABAD, Zahra; JAFARZADEH, Mostafa; TARHINI, Ahmad; <i>et al.</i> The antihypertensive and vasodilator effects of aqueous extract from Berberis vulgaris fruit on hypertensive rats. Phytotherapy Research , 19(3):222-225, 2005. Doi: 10.1002/ptr.1661. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Bidens pilosa</i>	Asteraceae	Folhas	Alcaloides, saponinas, flavonoides, poliacetilenos e triterpenos, fenilheptatriina, ácido oeico e ácido linólico	Bloqueio dos canais de cálcio	Ensaios <i>ex vivo</i> para vasodilatação em anéis aórticos de ratos	NGUELEFACK, T. B.; <i>et al.</i> Relaxant effects of the neutral extract of the leaves ofBidens pilosa Linn on isolated rat vascular smooth muscle. Phytotherapy Research , 19(3):207-210,2005. Doi: 10.1002/ptr.1646. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Boerhavia diffusa</i>	Nyctaginaceae	Raiz	Culubina (diterpenóide)	Bloqueio dos canais de cálcio	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão causada por obesidade induzida por dieta rica	VERMA, Rakesh; <i>et al.</i> Effects of eclipta alba and boerhaavia diffusa on normal blood pressure and hypertension in rats and their comparison with amlodipine. International

					em lipídeos	Journal of Pharma Sciences and Research , India 3:1832-1838, 2012. [Google Scholar]
<i>Cassia tora</i>	Fabaceae	Semente	Crisofanol, Aurantium Obtusine, alaternina e crisobtisina (antraquinonas)	Inibição da ECA	Ensaio <i>in vitro</i>	HYUN, Sook Kyung; <i>et al.</i> Inhibitory activities of Cassia tora and its anthraquinone constituents on angiotensin-converting enzyme. Phytotherapy Research , 23(2):178-184, 2009. Doi: 10.1002/ptr.2579. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Cecropia pachystachya</i>	Urticaceae	Folhas	Ambaina e ambainina, ácidos carboxílicos de cadeia longa e β -sitosterol	Bloqueio simpático nos vasos e taquicardia por inibição vagal no coração	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos Wistar normotensos através da canulação da artéria carótida interna	CONSOLINI, Alicia; MIGLIORI, Graciela. Cardiovascular effects of the south American medicinal plant cecropia pachystachya (ambay) on rats. Journal of Ethnopharmacology , 96(3):417-422, 2005. Doi: 10.1016/j.jep.2004.09.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Cleistanthus collinus</i>	Phyllanthaceae	Folhas	Cleistanthina A e B (glicosídeos)	Inibição da ECA	Interação molecular <i>in silico</i>	VIJAYAKUMAR, Balakrishnan; <i>et al.</i> Identification of natural inhibitors against angiotensin i converting enzyme for cardiac safety using induced fit docking and MM-GBSA studies. Pharmacognosy Magazine , 10(39):S639-S644, 2014. Doi: 10.4103/0973-1296.139809. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Crataegus tanacetifolia</i>	Rosaceae	Folhas	Hiperósido	Aumento da atividade renal da NOS, atividade diurética e efluxo de água e sódio, prevenindo hiperlipidemia e diminuição do peso corporal	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos Wistar albinos machos normais e hipertensos, induzidos por L-NAME	KOÇYILDIZ, Çelebi; BIRMAN, H; OLGAÇ, V; <i>et al.</i> Crataegus tanacetifolia leaf extract prevents L-NAME-induced hypertension in rats: a morphological. Study Pharmacological Research , 20(1):66-70, 2006. Doi: 10.1002/ptr.1808 [PubMed] [Google Scholar]
<i>Codonopsis lanceolata</i>	Campanulaceae	Rhizome	Lancemasida A	Aumento dos níveis de NO por eNOS	Ensaio <i>in vitro</i> em células endoteliais da veia umbilical humana	LEE, Young Seok; <i>et al.</i> Lancemaside A, a major triterpene saponin of codonopsis lanceolata enhances regulation of nitric oxide synthesis via ENOS activation. BMC Complementary and Alternative Medicine , 19(1):110-119.

						Doi: 10.1186/s12906-019-2516-6, 2019. [PMC] [PubMed][CrossRef] [Google Scholar]
<i>Coffea</i>	Rubiaceae	Fruta	Ácidos clorogênicos	Estimulação da sintase de eNOS	Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em humanos	WATANABE, Takuya; <i>et al.</i> The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension. Clinical and Experimental Hypertension , 28(5):439-449, 2006. Doi: 10.1080/10641960600798655. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Coix lachryma-jobi</i>	Poaceae	Sementes	Hidrolisado de glutelina	Inibição da ECA	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos hipertensos	LI, Bin; QIAO, Liansheng; LI, Lingling; <i>et al.</i> Novel Antihypertensive Peptides Derived from Adlay (<i>Coix lachryma-jobi</i> L. var. mayuen Stapf) Glutelin. Molecules , 22(4):1-2, 2017. Doi: 10.3390/molecules22040534. [PMC] [PubMed][CrossRef] [Google Scholar]
<i>Cordyceps sinensis*</i>	Clavicipitaceae	Organismo inteiro	Manose, glicose e galactose (fração polissacarídica)	Aumento dos níveis de NO e diminuição dos níveis de endotelina-1, epinefrina, noradrenalina, angiotensina II e TGF- β 1	Ensaio <i>in vivo</i> com ratos espontaneamente hipertensos	XIANG, Feixiang; LIN, Liming; HU, Min; <i>et al.</i> Therapeutic efficacy of a polysaccharide isolated from cordyceps sinensis on hypertensive rats. International Journal of Biological Macromolecules , 82:308-314, 2016. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.09.060. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Coriandrum sativum</i>	Apiaceae	Fruta	Cânfora, canfeno, carvona, cineol, cimeno, coriandrina, limoneno, ácido linoleico, mirceno, ácido mirístico, ácido oleico, ácido palmítico, α -feniltieno, β -fenilandro e α -terpineno, entre outros	Bloqueio dos canais de cálcio, interação com receptores muscarínicos e efeito diurético	Ensaio <i>in vivo</i> em camundongos normotensos e ensaios <i>ex vivo</i> em preparações de tecidos isolados	JABEEN, Qaiser; BASHIR, Samra; LYOUSSEI, Badiia; <i>et al.</i> Coriander fruit exhibits gut modulatory, blood pressure lowering and diuretic activities. Journal of Ethnopharmacology , 122(1):123-130, 2009. Doi: 10.1016/j.jep.2008.12.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Crocus sativus</i>	Iridaceae	Flor	Crocin, crocetina e Safranal	Liberação de NO, redução do estresse oxidativo e modulação do SRA	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos através da canulação de artérias e veias femorais de ratos com hipertensão induzida	PLANGAR, Abdolali; <i>et al.</i> Beneficial cardiovascular effects of hydroalcoholic extract from crocus sativus in hypertension induced by angiotensin II. Journal of Pharmacopuncture , 22(2):95-101, 2019.

					por Ang-II	Doi: 10.3831/kpi.2019.22.012. [PMC] [PubMed][CrossRef] [Google Scholar]
<i>Croton schiedeana</i>	Euphorbiaceae	Partes aéreas (caule e folhas)	Flavonoides, diterpenoides e fenilbutanoides	Estimulação da via NO/cGMP	Ensaios <i>in vivo</i> em camundongos com hipertensão por inibição crônica do NO e ensaio <i>ex vivo</i> em preparações de tecidos isolados	PÁEZ, María Teresa; <i>et al.</i> Croton schiedeana prevents experimental hypertension in rats induced by nitric oxide deficit. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences , 49(4):865-871, 2013. ISSN: 2175-9790. Doi: 10.1590/S1984-82502013000400027 [Google Scholar]
<i>Cucurbita pepo</i>	Cucurbitaceae	Sementes	Cucurbitacinas (triterpenos); luteína, caroteno e beta-caroteno (carotenoides); ácidos linoleico e oleico insaturados	Aumento dos níveis de NO	Ensaios <i>in vivo</i> em camundongos com inibição crônica do NO e ensaios <i>in vitro</i>	EL-MOSALLAMY, Aliaa; SLEEM, Amany; ABDEL-SALAM, Omar; <i>et al.</i> Antihypertensive and cardioprotective effects of pumpkin seed oil. Journal of Medicinal Food , 15(2):180-189, 2012. Doi: 10.1089/jmf.2010.0299. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Curcuma spp.</i>	Zingiberaceae	Rizoma	Curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina	Bloqueio dos canais de cálcio e inibição parcial dos receptores β -adrenérgicos	Ensaio de vasodilatação <i>ex vivo</i> em artérias basílicas de porcos com endotélio íntegro pré-contráidas	AKTER, Jesmin; <i>et al.</i> Endothelium-independent and calcium channel-dependent relaxation of the porcine cerebral artery by different species and strains of turmeric. Journal of Traditional and Complementary Medicine , 9(4):297-303, 2019. Doi: 10.1016/j.jtcme.2018.08.002. [PMC] [PubMed][CrossRef] [Google Scholar]
<i>Cyclocarya paliurus</i>	Juglandaceae	Folhas e Sementes	Polissacarídeos	Redução do estresse oxidativo	Ensaios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> utilizando ratos hipertensos	LI, Qiqiong; HU, Jielun; XIE, Jianhua; <i>et al.</i> Isolation, structure, and bioactivities of polysaccharides from cyclocarya paliurus (batal.) iljinskaja. Annals of the New York Academy of Sciences , 1398(1):20-29, 2017. Doi: 10.1111/nyas.13357. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Dendranthema indicum</i>	Asteraceae	Flor	Linarin	Modulação do SRA	Ensaios <i>in vivo</i> com ratos espontaneamente hipertensos	QIAOSHAN, Yin; SUHONG, Chen; MINXIA, Su; <i>et al.</i> Preparative purification of linarin extracts from dendranthema indicum flowers and evaluation of its antihypertensive effect. Evidence-based complement. Alternative Medicine , 7, 2014. Doi: 10.1155/2014/394276.394276

						[PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Dicksonia sellowiana</i>	Dicksoniaceae	Folhas	Polifenóis	Redução do estresse oxidativo, ativação da via PI3K/Akt/eNOS	Testes <i>ex vivo</i> em tecidos isolados; ensaio <i>in vitro</i> em cultura de células endoteliais suínas; testes <i>in vivo</i> com ratos espontaneamente hipertensos	RATTMANN, Yanna; <i>et al.</i> Natural product extract of <i>Dicksonia sellowiana</i> induces endothelium-dependent relaxations by a redox-sensitive src- and akt-dependent activation of eNOS in porcine coronary arteries. Journal of Vascular Research , 49(4):284-298, 2012. Doi: 10.1159/000336647. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Dioscorea opposita</i>	Dioscoreaceae	Rizoma	Saponinas, amido, mucopolissacarídeos, proteínas, aminoácidos, mucilagem e polifenóis	Inibição da enzima conversora de Ang II, inibição da endotelina-1 e redução do estresse oxidativo	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão renovascular e ensaios <i>ex vivo</i> que avaliam o estado redox celular	AMAT, Nurmuhammat; <i>et al.</i> Aqueous extract of <i>Dioscorea opposita</i> thunb. Normalizes the hypertension in 2K1C hypertensive rats. BMC Complementary and Alternative Medicine , 14(1): p. 36, 2014. Doi: 10.1186/1472-6882-14-36. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Eclipta alba</i>	Asteraceae	Partes aéreas	Culubina (diterpenóide)	Diurese devido ao aumento da excreção de sódio	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão causada por obesidade induzida por dieta rica em lipídeos	VERMA, Rakesh; <i>et al.</i> Effects of <i>eclipta alba</i> and <i>boerhaavia diffusa</i> on normal blood pressure and hypertension in rats and their comparison with amlodipine. International Journal of Pharma Sciences and Research , India, 3:1832-1838, 2012. ISSN: 0975-8232. [Google Scholar]
<i>Eucommia ulmoides</i>	Eucommiaceae	Casca de caule	Wogonina (flavonoide)	Inibição da liberação intracelular de Ca^{2+} e do influxo extracelular de Ca^{2+}	Teste <i>ex vivo</i> em preparações de tecidos isolados	YEH, Chi-Tai; HUANG, Wen-Hua; YEN, Gow-Chin. Antihypertensive effects of <i>hsian-tsao</i> and its active compound in spontaneously hypertensive rats. The Journal of Nutritional Biochemistry , 20(11):866-875, 2009. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.07.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Ficus deltoidea</i>	Moraceae	Folhas	β -amirina, lupeol, β -amirina cinamato e bergapteno, tanaceteno, β -elemeno, estigmasterol, β -sitosterol, lupenona e α , β -amirenona, bem	Modulação do SRAA, sistema antioxidante e endotelial	Ensaaios <i>in vivo</i> com ratos espontaneamente hipertensos	AZIS, Norasikin; <i>et al.</i> Blood pressure lowering effect of <i>Ficus deltoidea</i> var <i>kunstleri</i> in spontaneously hypertensive rats: possible involvement of renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial function and anti-oxidant system. Molecular Biology Reports , 46(3):2841-2849, 2019. Doi: 10.1007/s11033-

			como alcaloides, saponinas, fenóis, flavonoides e taninos			019-04730-w. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Gardenia jasminoides</i>	Rubiaceae	Fruta	Crocetina (carotenóide)	Aumento dos níveis de NO por eNOS e iNOS	Ensaios <i>in vivo</i> com ratos espontaneamente hipertensos, ensaio de vasodilatação <i>ex vivo</i> em anéis aórticos de camundongos com endotélio intacto e ensaios <i>in vitro</i>	HIGASHINO, Saori; <i>et al.</i> Crocetin, a carotenoid from <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis, protects against hypertension and cerebral thrombogenesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Phytotherapy Research , 28(9):1315-1319, 2014. Doi: 10.1002/ptr.5130. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Glycine Max</i>	Fabaceae	Semente	Equol (flavonoide)	Diurese por aumento da excreção de sódio e aumento da transcrição da enzima eNOS	Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em humanos	LIU, Zhao-min; <i>et al.</i> Research protocol: effect of natural S-equol on blood pressure and vascular function- a six-month randomized controlled trial among equol non-producers of postmenopausal women with prehypertension or untreated stage 1 hypertension. BMC Complementary and Alternative Medicine , 16(1): p. 89, 2016. Doi: 10.1186/s12906-016-1065-5. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Gomphrena celosioides</i>	Amaranthaceae	Partes aéreas	Ácidos fenólicos e flavonoides	Aumento dos níveis de bradicinina, prostaglandinas e NO	Ensaios <i>in vivo</i> em animais hipertensos	VASCONCELOS, Paulo César; <i>et al.</i> Mechanisms underlying the diuretic effect of <i>Gomphrena celosioides</i> Mart (Amaranthaceae). Journal of Ethnopharmacology , 202:85-91, 2017. Doi: 10.1016/j.jep.2017.03.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Malvaceae	Flor	Antocianinas	Aumento de NO por ativação da via PI3K/Akt/eNOS e ativação de canais de potássio	Ensaios de ratos <i>ex vivo</i> em preparações de tecidos isolados	SARR, Mamadou; <i>et al.</i> In vitro vasorelaxation mechanisms of bioactive compounds extracted from <i>Hibiscus sabdariffa</i> on rat thoracic aorta. Nutrition and Metabolism , 6(1): p. 45, 2009. Doi: 10.1186/1743-7075-6-45. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Inula viscosa</i>	Asteraceae	Folhas	Compostos fenólicos e flavonoides	Inibição da ECA	Ensaios <i>in vivo</i> em ratos adultos hipertensos	HAKKOU, Zineb; <i>et al.</i> Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic extract of <i>Inula viscosa</i> : biological evaluation and POM analysis of cynarin, chlorogenic acid as

						potential hypertensive. Biomedicine and Pharmacotherapy , 93:62-69, 2017. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Leersia hexandra</i>	Poaceae	Partes aéreas	Não identificado	Efeito antioxidante e hipolipemiante	Ensaios <i>in vivo</i> com ratos hipertensos induzidos pela administração oral de etanol	BILANDA, Danielle Claude; <i>et al.</i> Antihypertensive activity of leersia hexandra sw. (poaceae) aqueous extract on ethanol-induced hypertension in wistar rat. Evidence-based complement Alternative Medicine , p. 9, 2019. Doi: 10.1155/2019/2897867.2897867 [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Lippia origanoides</i>	Verbenaceae	Partes aéreas	Naringenina e pinocembrina (flavonoides), quercetina (flavonol) e luteolina (flavonas)	Ativação de canais de potássio ativados por cálcio e aumento de cAMP e cGMP citosólico	Ensaios <i>in vivo</i> em camundongos com hipertensão por inibição crônica do NO	COELHO, Angélica; <i>et al.</i> Optimization and standardization of extraction method from lippia origanoides H.B.K.: focus on potential anti-hypertensive applications. Industrial Crops and Products , 78:124-130, 2015. Doi: 10.1016/j.indcrop.2015.10.033. [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Lithocarpus polystachyus</i>	Fagaceae	Folhas	Florizina, fluoxetina, quercetina, dihidrocalcona-20-bD-glucopiranosídeo, luteolina e quercetina (flavonoides)	Modulação do SRAA e redução do estresse oxidativo	Ensaios <i>in vivo</i> com ratos espontaneamente hipertensos e normotensos; ensaios <i>in vitro</i>	HOU, Shao-zhen; <i>et al.</i> Effect of the flavonoid fraction of lithocarpus polystachyus rehd. On spontaneously hypertensive and normotensive rats. Journal of Ethnopharmacology , 143(2):441-447, 2012. Doi: 10.1016/j.jep.2012.06.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Lonchocarpus xuul</i>	Fabaceae	Raiz	Diidroespinochalcona-A e isocordoína	Ativação de canais de potássio e ativação da via NO/sCG/PKG	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos espontaneamente hipertensos; testes <i>ex vivo</i> em preparações de tecidos isolados; interação molecular <i>in silico</i>	VILLARREAL, Gabriela Avila; <i>et al.</i> Antihypertensive and vasorelaxant effects of dihydrospinochalcone-A isolated from lonchocarpus xuul lundell by NO production: computational and <i>ex vivo</i> approaches. Phytomedicine , 20(14):1241-1246, 2013. Doi: 10.1016/j.phymed.2013.06.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Lycopersicon esculentum</i>	Solanaceae	Fruta	α -tocoferol e os carotenóides: licopeno, β -caroteno,	Atenuação da sinalização inflamatória pela	Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	ARMOZA, Anna; <i>et al.</i> Tomato extract and the carotenoids lycopene and lutein improve endothelial function and attenuate

			fitoeno e fitoflueno	inibição do fator de transcrição NF- κ B em células endoteliais	em humanos; ensaio <i>in vitro</i> em cultura de células endoteliais humanas	inflammatory NF- κ B signaling in endothelial cells. Journal of Hypertension , 31(3):521-529, 2013. Doi: 10.1097/hjh.0b013e32835c1d01. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Mentha x villosa</i>	Lamiaceae	Folhas	Sem dados	Relaxamento vascular ativo	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão induzida por injeção de DOCA-sal	LAHLOU, S; LIMA CARNEIRO-LEÃO, R; LEAL-CARDOSO, J. H. Cardiovascular effects of the essential oil of mentha x villosa in DOCA-salt-hypertensive rats. Phytomedicine , 9(8):715-720, 2002. Doi: 10.1078/094471102321621313. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Mesona procumbens</i>	Lamiaceae	Folhas	Ácido cafeico (polifenol)	Redução do estresse oxidativo	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos espontaneamente hipertensos e ensaio <i>ex vivo</i> avaliando o estado redox celular	YEH, Chi-Tai; HUANG, Wen-Hua; YEN, Gow-Chin. Antihypertensive effects of hsian-tsao and its active compound in spontaneously hypertensive rats. The Journal of Nutritional Biochemistry , 20(11):866-875, 2009. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.07.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Mimosa caesalpiniiifolia</i>	Fabaceae	Inflorescências	Ácido gálico, rutina, quercetina e vicenina (flavonoides)	Ativação das vias muscarínicas e ganglionares e bloqueio do influxo transmembranar de cálcio	Ensaio <i>in vivo</i> em camundongos normotensos; testes <i>ex vivo</i> em preparações de tecidos isolados	SANTOS, M. E. P; <i>et al.</i> Hypotensive and vasorelaxant effects induced by the ethanolic extract of the mimosa caesalpiniiifolia benth (Mimosaceae) inflorescences in normotensive rats. Journal of Ethnopharmacology , 164:120-128, 2015. Doi: 10.1016/j.jep.2015.02.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Mitragyna ciliata</i>	Rubiaceae	Casca de caule	Alcaloides (mitraginina, mitrafilina e rinofilina) e/ou flavonoide	Bloqueio dos canais de cálcio	Ensaio <i>ex vivo</i> em ratos em anéis aórticos isolados de cobaias e ratos	DONGMO, A.; KAMANYI, M. A.; TAN, P. V.; <i>et al.</i> Vasodilating properties of the stem bark extract of Mitragyna ciliata in rats and Guinea pigs. Phytotherapy Research , 18(1):36-39, 2004. Doi: 10.1002/ptr.1350. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Mixture containing Pine densiflora</i>	Pinaceae	Folhas	Roseosídeo, isolariciresinol 9-O- β -D-xilosídeo, massonianosídeo B, icarisídeo E4 e	Propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-remodelação vascular e redução	Ensaio <i>in vitro</i> em células H9C2 estimuladas por Ang II	HONG, Eun Young; <i>et al.</i> Inhibitory effects of roseoside and icariside E4 isolated from a natural product mixture (NO-ap) on the expression of angiotensin II receptor 1 and oxidative stress in angiotensin II-stimulated

			nicotiflorina	da expressão do receptor AT1		H9c2 cells. Molecules , 24(3):1-13, 2019. Doi: 10.3390/molecules24030414. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Momordica charantia</i>	Cucurbitaceae	Folhas	Roseosídeo, isolariciresinol 9-O- β - D-xilosídeo, massonianosídeo B, icarisídeo E4 e nicotiflorina	Propriedades anti-oxidantes, anti-inflamatórias e anti-remodelação vascular e redução da expressão do receptor AT1	Ensaio <i>in vitro</i> em células H9C2 estimuladas por Ang II	HONG, Eun Young; <i>et al.</i> Inhibitory effects of roseoside and icaraside E4 isolated from a natural product mixture (NO-ap) on the expression of angiotensin II receptor 1 and oxidative stress in angiotensin II-stimulated H9c2 cells. Molecules , 24(3):1-13, 2019. Doi: 10.3390/molecules24030414. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Morinda citrifolia</i>	Rubiaceae	Raiz	Alcaloides, compostos fenólicos, esteróis, flavonoides, taninos, cumarinas e antraquinonas	Bloqueio dos canais de cálcio e liberação de cálcio intracelular	Ensaio de ratos <i>ex vivo</i> em preparações de tecidos isolados de ratos	GILANI, Anwarul Hassan; <i>et al.</i> Antispasmodic and vasodilator activities of Morinda citrifolia root extract are mediated through blockade of voltage dependent calcium channels. BMC Complementary and Alternative Medicine , 10(1), 2010. Doi: 10.1186/1472-6882-10-2. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Moringa oleifera</i>	Moringaceae	Folhas	Nitrila, glicosinolatos e glicosídeos tiocarbamato, flavonoides, ácidos fenólicos, taninos, quercetina-3-O-glicosídeo, kaempferol-3-O-glicosídeo, Niazicina-A, Niazimina-A e Niaziminina-B	Alívio da disfunção vascular e do estresse oxidativo, atenuação da vasoconstrição mediada por adrenérgicos, promoção do vasorelaxamento dependente do endotélio; inibição da ECA	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos tratados com L-NAME; ensaio <i>in vitro</i> de inibição da ECA; interação molecular <i>in silico</i>	AEKTHAMMARAT, Direk; PANNANGPETCH, Patchareewan; TANGSUCHARIT, Panot. Moringa oleifera leaf extract lowers high blood pressure by alleviating vascular dysfunction and decreasing oxidative stress in L-NAME hypertensive rats. Phytomedicine , 54:9-16, 2019. Doi: 10.1016/j.phymed.2018.10.023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] KHAN, Huma; <i>et al.</i> Potential angiotensin converting enzyme inhibitors from moringa oleifera. <i>Recent Patents on Biotechnology</i> , 13(3):239-248, 2019. Doi: 10.2174/187220831366619021114229. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Moringa stenopetala</i> (Baker f.)	Moringaceae	Folhas	Alcaloides, flavonoides e saponinas	Inibição da carbonila anidrase	Ensaio <i>in vivo</i> em camundongos	FEKADU, Netsanet; <i>et al.</i> Diuretic activity of the aqueous crude extract and hot tea infusion of moringa stenopetala (baker f.) cufod. Leaves in rats. <i>Journal of Experimental</i>

						Pharmacology , 9:73-80, 2017. Doi: 10.2147/jep.s133778. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Musa sapientum</i>	Musaceae	Casca de fruta	(±)-7, 8-Dihidroxi-3-metil-isocromanona-4 (polifenol)	Redução do estresse oxidativo e aumento do NO por ativação da via PI3K/Akt/Enos	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos espontaneamente hipertensos	BAI, Renren; LIU, Jie; ZHU, Yao; <i>et al.</i> Chiral separation, configurational identification and antihypertensive evaluation of (±) -7,8-Dihydroxy-3-Methyl-Isochromanone-4. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters , 22(20):6490-6493, 2012. Doi: 10.1016/j.bmcl.2012.08.040. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Nardostachys jatamansi</i>	Caprifoliaceae	Rizoma	Jatamansone, calarene, spirojatamol, aristolona, valencene e álcool patchouli, α - pinene e β -maaliene	Inibição da ECA	Ensaio <i>in vitro</i> de inibição da ECA	BOSE, Biswajit; <i>et al.</i> Secondary metabolite profiling, cytotoxicity, anti-inflammatory potential and in vitro inhibitory activities of nardostachys jatamansi on key enzymes linked to hyperglycemia, hypertension and cognitive disorders. Phytomedicine , 55:58-69, 2019. Doi: 10.1016/j.phymed.2018.08.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Onopordum acanthium</i>	Asteraceae	Semente	(E)-1-oxo-3,4-di-hidro-1-H-isocromen-7-il-3-(3,4-di-hidroxifenil) acrilato	Inibição da ECA	Ensaio de interação molecular <i>in silico in vitro</i>	SHARIFI, Niusa; <i>et al.</i> Isolation, identification and molecular docking studies of a new isolated compound, from onopordon acanthium: a novel angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. Journal of Ethnopharmacology , 148(3):934-939, 2013. Doi: 10.1016/j.jep.2013.05.046. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Orthosiphon stamineus</i>	Lamiaceae	Folhas	Sem dados	Modulação dos receptores α 1-adrenérgicos e AT1 e aumento dos níveis de NO	Um grupo paralelo, randomizado, estudo controlado por placebo em humanos; anéis de aorta de ratos espontaneamente hipertensos	TRIMARCO, Valentina; <i>et al.</i> Nutraceuticals for blood pressure control in patients with high-normal or grade 1 Hypertension180. High Blood Press. Cardiovascular Prevention , 19(3):117-122, 2012. Doi: 10.1007/bf03262460. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Panax notoginseng</i>	Araliaceae	Raiz	Ginsenoside Rg1 e Rb1	Via NO/sGC/cGMP e receptores β 2-adrenérgicos	Ensaio de ratos <i>ex vivo</i> em preparações de tecidos isolados (modelo de anel	LOH, Yean Chun; <i>et al.</i> Mechanisms of action of panax notoginseng ethanolic extract for its vasodilatory effects and partial characterization of vasoactive

					aórtico)	compounds. Hypertension Research , 42(2):182-194, 2019. Doi: 10.1038/s41440-018-0139-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Peperomia pellucida</i>	Piperaceae	Folhas	2, 3, 5-trimetoxi-9-(12, 14, 15-trimetoxibenzil)-1H-indeno e pelucidina A	Inibição da ECA	Ensaio <i>in vitro</i> de inibição da ECA	AHMAD, Islamudin; <i>et al.</i> A new angiotensin-converting enzyme inhibitor from peperomia pellucida (L.) kunth. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine , 9, 2019. Doi: 10.4103/2221-1691.260398. [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Fabaceae	Semente	Catequinas, flavonoides e ácido γ -aminobutírico (GABA)	Inibição da ECA e modulação da pressão via GABA.	Ensaios <i>in vitro</i>	LIMÓN, Rocio; <i>et al.</i> Fermentation enhances the content of bioactive compounds in kidney bean extracts. Food Chemistry , 172:343-352, 2015. Doi: 10.1016/j.foodchem.2014.09.084. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Phoenix dactylifera</i>	Arecaceae	Frutas	Esqualeno, ácido láurico, ácido palmítico, caprato, estearato, vitamina E, β -sitosterol, fitol, ácido linolênico, isossorbida, cumarinas e taurina isosorbide, coumarins, and taurine	Inibição da ECA	Ensaios de inibição enzimática <i>in vitro</i>	OBODE, Okukwe; ADEBAYO, Abiodun; LI, Chunyang. Gas chromatography-mass spectrometry analysis and in vitro inhibitory effects of phoenix dactylifera L. On key enzymes implicated in hypertension. Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research , 8(5):475-490, 2020. ISSN: 0719-4250. [Google Scholar]
<i>Piper nigrum</i>	Piperaceae	Semente	Piperina (alcaloide)	Reduz o estresse oxidativo	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão causada por obesidade induzida por dieta rica em lipídeos	BRAHMANAIDU, Parim; <i>et al.</i> Mitigating efficacy of piperine in the physiological derangements of high fat diet induced obesity in sprague dawley rats. Chemico-Biological Interactions , 221:42-51, 2014. Doi: 10.1016/j.cbi.2014.07.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Prunus persica</i>	Rosaceae	Partes aéreas	Amigdalina, glicosídeos cianogênicos, prunasina, ácido cafeico, ácido clorogênico, kaempferol, ácido p-	NO-sGC-cGMP, prostaciclina vascular e via de transdução do receptor muscarínico	Ensaio de rato <i>ex vivo</i> em preparações de tecido isolado (modelo de anel aórtico)	KIM, Bumjung; KIM, Kwang; LEE, Somin; <i>et al.</i> Endothelium-dependent vasorelaxant effect of prunus persica branch on isolated rat thoracic aorta. Nutrients , 11, 2019. Doi: 10.3390/nu11081816. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

			cumárico, ácido prússico, quercetina, quercitrina, ácido quínico, tanino e ácido ursólico			
<i>Rauwolfia serpentina</i>	Apocináceae	Raízes	Reserpina, ajmalicine, serpentinina, ajmalimine, ajmaline, rescinnamidina, rescinnamina, reserpilina, serpentina, indobidina, ioimbina e deserpidina	Proteger as arquiteturas hepática e renal	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão induzida por dieta rica em sal	SHAH, Syed Muhammad; <i>et al.</i> Antihypertensive and antihyperlipidemic activity of aqueous methanolic extract of <i>Rauwolfia serpentina</i> in albino rats. Dose-Response , 18(3):1-7, 2020. Doi: 10.1177/1559325820942077. [PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Rubus rosifolius</i>	Rosaceae	Folhas	Ácido escaúfico, flavonoides e triterpenos	Efeito diurético	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos machos hipertensos	SOUZA, Priscila de; <i>et al.</i> Diuretic effect of extracts, fractions and two compounds 2 α , 3 β , 19 α -trihydroxy-urs-12-en-28-oic acid and 5-hydroxy-3, 6, 7, 8, 4'-pentamethoxyflavone from <i>rubus rosaefolius</i> Sm. (Rosaceae) leaves in rats. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology , 390(4):351-360, 2017. Doi: 10.1007/s00210-016-1333-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Lamiaceae	Raiz	Ácido litospérmico B	Inibição da enzima conversora de angiotensina	Ensaio <i>ex vivo</i> para vasodilatação em anéis aórticos de rato	KANG, Dae Gill; OH, Hyuncheol; CHUNG, Hun Taeg; LEE, Ho Sub. Inhibition of angiotensin converting enzyme by lithospermic acid B isolated from <i>radix salviae miltiorrhiza</i> bunge. Pharmacological Research , 17(8):917-920, 2003. Doi: 10.1002/ptr.1250. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
		Raiz	Tanshinoato de magnésio B	Aumento nos níveis de NO	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos com hipertensão induzida por fenilefrina	LEUNG, S; ZHU, D-Y; MAN, K. Effects of the aqueous extract of <i>salvia miltiorrhiza</i> (danshen) and its magnesium tanshinoate B-enriched form on blood pressure. Phytotherapy Research , 24(5):769-774, 2010. Doi: 10.1002/ptr.3047. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

<i>Salvia scutellarioides</i>	Lamiaceae	Partes aéreas	Alcaloides, triterpenos, lignanas e flavonoides	Vasodilatação, que ativa respostas fisiológicas compensatórias, como o SRAA e o aumento nas concentrações de epinefrina e vasopressina	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos tratados com L-NAME	AMÍREZ, Jorge; PALACIOS, Mauricio; GUTIÉRREZ, Oscar. Estudio del efecto antihipertensivo de La salvia scutellarioides en un modelo de Ratas hipertensas. Colombia Médica , 37(1):53-60, 2006. ISSN: 0120-8322. [Google Scholar]
<i>Sargassum siliquastrum</i> **	Sargassaceae	Organismo Inteiro	Sargacromenol D	Despolarização induzida	Ensaio <i>in vivo</i> em artérias basílicas de ratos	PARK, Byong-Gon; <i>et al.</i> A novel antihypertension agent, sargachromenol D from marine Brown algae, sargassum siliquastrum, exerts dual action as an L-type Ca ²⁺ channel blocker and Endothelin A/B2 receptor antagonist. Bioorganic and Medicinal Chemistry , 25(17):4649-4655, 2017. Doi: 10.1016/j.bmc.2017.07.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Sceletium tortuosum</i>	Mesembryathemaceae	Folhas	Mesembrina (alcaloide)	Inibição da síntese de aldosterona	Ensaio <i>in vitro</i> sobre a cultura de células de carcinoma adrenocortical humano	SWART, A. C; SMITH, C. Modulation of glucocorticoid, mineralocorticoid and androgen production in H295 cells by trimesemine, a mesembrine-rich sceletium extract. Journal of Ethnopharmacology , 177:35-45, 2016. Doi: 10.1016/j.jep.2015.11.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Solanum donianum</i>	Solanaceae	Folhas	Não declarado	Inibição da ECA	Ensaio <i>in vitro</i> de inibição da ECA	GARCÍA, Cecilia Mónica Rodríguez; <i>et al.</i> Antioxidant, antihypertensive, anti-hyperglycemic, and antimicrobial activity of aqueous extracts from twelve native plants of the yucatan coast. PLoS One , 14(3):1-17, 2019. Doi: 10.1371/journal.pone.0213493 [PMC] [PubMed] [Google Scholar]
<i>Spirulina maxima</i> **	Cyanophyceae	Não tem tecidos verdadeiros	Ficocianina	Aumenta a transcrição da enzima eNOS	Estudo de coorte com humanos	DURAN, Patricia Torres; HERMOSILLO, Aldo Ferreira; OROPEZA, Marco Juarez. Antihyperlipemic and antihypertensive effects of spirulina maxima in an open sample of Mexican population: a preliminary

						report. Lipids in Health and Disease , 6:p. 33, 2007. Doi: 10.1186/1476-511x-6-33. [PMC] [PubMed][CrossRef] [Google Scholar]
<i>Taraxacum officinale</i>	Asteraceae	Folhas e raiz	Saponinas, alcaloides, fenóis, flavonoides, taninos e glicosídeos	Aumento dos níveis de NO por eNOS	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos tratados com L-NAME e com ratos espontaneamente hipertensos	AREMU, Olukayode; <i>et al.</i> Acute and sub-chronic antihypertensive properties of <i>Taraxacum officinale</i> leaf (TOL) and root (TOR). Transactions of the Royal Society of South Africa , 74(2):132-138, 2019. Doi: 10.1080/0035919x.2019.1592031. [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Taxus chinensis</i> var. <i>Mairei</i>	Taxaceae Gray	Folhas	Ácido palmítico, 9-octan-dienato de hexadecanil e octan-3-ol	Redução do nível de Ang II e aumento dos níveis de NO	Ensaio <i>in vivo</i> com camundongos hipertensos por inibição crônica do óxido nítrico e ensaios <i>in vitro</i>	YANG, Wei-Xia; <i>et al.</i> Control of hypertension in rats using volatile components of leaves of <i>taxus chinensis</i> var. Mayori Journal of Ethnopharmacology , 141(1):309-313, 2012. Doi: 10.1016/j.jep.2012.02.036. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Terminalia superba</i>	Combretaceae	Casca de caule	Saponinas, glicosídeos, flavonoides e chalconas	Redução do estresse oxidativo	Ensaio <i>in vivo</i> com camundongos com hipertensão induzida por glicose (GHR); ensaios <i>ex vivo</i> que avaliam o estado redox celular	TOM, Esther Ngo Lemba; DEMOUGEOT, Céline; MTOPI, Orelie Bopda; <i>et al.</i> The aqueous extract of <i>Terminalia superba</i> (combretaceae) prevents glucose-induced hypertension in rats. Journal of Ethnopharmacology , 133(2):828-833, 2011. Doi: 10.1016/j.jep.2010.11.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Ulmus wallichiana</i>	Ulmaceae	Casca de caule	Flavonoides análogos à quercetina	Modulação do SRAA e estimulação da via NO/cGMP	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos hipertensos espontâneos e ensaios em ratos com hipertensão induzida por sal e mineralocorticoide e com ratos com inibição crônica do NO	SYED, Anees; <i>et al.</i> Evaluation of anti-hypertensive activity of <i>ulmus wallichiana</i> extract and fraction in SHR, DOCA-salt- and L-NAME-induced hypertensive rats. Journal of Ethnopharmacology , 193:555-565, 2016. Doi: 10.1016/j.jep.2016.10.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Partes aéreas	Sem dados	Uma bradicardia importante, independente dos receptores colinérgicos e 1-	Ensaio <i>ex vivo</i> em coração isolado de rato Langendorff perfundido e vasodilatação em anéis	LEGSSYER, Abdelkhaleq; <i>et al.</i> Cardiovascular effects of <i>urtica dioica</i> L. In isolated rat heart and aorta. Phytotherapy Research , 16(6):503-507, 2002. Doi: 10.1002/ptr.1087.

				adrenérgicos	aórticos de rato	[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Vaccinium virgatum</i>	Ericaceae	Fruta	Antocianinas e Polifenóis	Estimulação da via NO/cGMP	Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em humanos	JOHNSON, Sarah; <i>et al.</i> Daily blueberry consumption improves blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal women with pre- and stage 1-hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics , 115(3):369-377, 2015. Doi: 10.1016/j.jand.2014.11.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Vaccinium corymbosum</i>	Ericaceae	Fruta	Antocianinas e Polifenóis	Estimulação da via NO/cGMP	Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em humanos	JOHNSON, Sarah; <i>et al.</i> Daily blueberry consumption improves blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal women with pre- and stage 1-hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics , 115(3):369-377, 2015. Doi: 10.1016/j.jand.2014.11.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Vitex cincinnensis</i>	Lamiaceae	Casca de caule	Tetra-acetil jugasterona C	Estimulação da via NO/cGMP e bloqueio do influxo de cálcio transmembrana	Testes <i>ex vivo</i> em preparações de tecidos isolados de ratos	DONGMO, Alain Bertrand; <i>et al.</i> Tetra-acetyljugasterone a new constituent of vitex cincinnensis with vasorelaxant activity. Phytomedicine , 21(6):787-792, 2014. Doi: 10.1016/j.phymed.2014.02.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
<i>Zea mays</i>	Poaceae	Semente	Peptídeo de milho	Inibição da ECA	Ensaio <i>in vivo</i> em ratos espontaneamente hipertensos e ensaios <i>in vitro</i>	WANG, Yanwei; <i>et al.</i> Isolation and identification of a novel peptide from zein with antioxidant and antihypertensive activities. Food and Function , 6(12):3799-3806, 2015. Doi: 10.1039/c5fo00815h. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Em relação às análises fitoquímicas, as classes de biomoléculas mais descritas nos trabalhos revisados foram alcaloides, terpenos, cumarinas, flavonoides e peptídeos (Quadro 7). Assim, ao relacioná-los à atividade anti-hipertensiva, foco dos estudos prospectivos, observamos que os alcaloides, como a reserpina e a alstonina, reduzem a disponibilidade de norepinefrina e, portanto, atuam como vasodilatadores.

Os flavonoides, como a quercetina e a rutina, são ativos principalmente no miocárdio e reduzem o débito cardíaco. O ácido linoleico inibe os depósitos de colesterol e triglicerídeos geradores de aterosclerose (Zeka *et al.*, 2017). Os compostos fenólicos, por sua vez, são antioxidantes, responsáveis pela eliminação de radicais livres, capazes de minimizar os efeitos nocivos das ERO e considerados potenciais para a prevenção de doenças cardiovasculares (Victório *et al.*, 2009).

O controle da PA é feito por meio de dois mecanismos principais: neural e humoral. O mecanismo neural é feito pelo sistema nervoso autônomo, composto pelos sistemas simpático e parassimpático, que atuam aumentando ou diminuindo a frequência cardíaca, bem como atuando na resistência vascular periférica. O controle humoral é realizado por diversas substâncias que interferem diretamente na resistência vascular periférica. Assim, o aumento de substâncias vasodilatadoras como o NO pode contribuir para a melhora da HAS. Por outro lado, o sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha papel fundamental devido à sua ação vasoconstritora, principalmente por meio da angiotensina II (Ang II) (Hall; Hall, 2021).

A visão clássica do SRA se dá pela produção de angiotensinogênio pelo fígado, sendo liberado na circulação, onde é encontrado em altas concentrações. Na circulação, o angiotensinogênio sofre ação da renina, uma enzima glicoproteolítica de origem renal (Peart, 1991). Após ser sintetizada e liberada na circulação, a renina promove a conversão do angiotensinogênio em Angiotensina I (Ang I) (James; Sielecki, 1985) e esta é convertida em Ang II pela ação catalítica da enzima conversora de angiotensina (ECA) (Raizada; Ferreira, 2007). Isso ocorre quase exclusivamente nos vasos dos pulmões, catalisada pela ECA presente no endotélio dos vasos pulmonares.

Os efeitos da Ang II são mediados por dois tipos distintos de receptores: AT1 e AT2, sendo que a maior interação desse peptídeo ocorre via receptores AT1, causando ação vasoconstritora, efeito arritmogênico, proliferação celular, trombose, coagulação, inflamação, e hipertrofia do músculo liso vascular (Allen, Zhuo, Mendelsohn, 2000; Siragy, de Gasparo, Carey, 2000). Essa via de sinalização da Ang II com os receptores AT1 é realizada pela ativação da proteína G, com consequente ativação da fosfolipase C- β e formação de 1,4,5-trifosfato e

diacilglicerol, que aumenta a concentração intracelular de cálcio, levando à vasoconstrição (Araújo *et al.*, 2004). Ademais, sabe-se que a Ang II (via receptores AT1) estimula a secreção de aldosterona pela zona glomerulosa do córtex adrenal (Watanabe; Barker; Berk, 2005). Ao contrário disso, a interação da Ang II com o receptor AT2 tem efeito antagônico sobre a ação do eixo Ang II-receptor AT1, resultando na formação de NO e consequente vasodilatação (Rush; Aultman, 2008).

Além dos efeitos fisiológicos do controle da função cardiovascular, a Ang II também está envolvida na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, uma vez que esse peptídeo induz a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) no endotélio e na musculatura lisa vascular (Touyz; Schiffrin, 2000). Esse processo ocorre via receptores AT1 e consequente ativação da enzima NAD(P)H oxidase (Luther; Brown, 2011), que reduz a molécula de oxigênio, formando $O_2^{\cdot -}$. Este último é dismutado a H_2O_2 pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD) ou reage com NO para formar peroxinitrito ($ONOO^-$), principalmente sob condições fisiopatológicas (Briones; Touyz, 2010).

A menor disponibilidade de NO favorece maior atividade da endotelina-1 (ET-1), ou o fator de contração derivado do endotélio (EDCF) promove o crescimento de células endoteliais e vasoconstrição e, portanto, participa da patogênese do estresse oxidativo da HAS (Portaluppi, Boari, Manfredini, 2004; Spinelli, 2018). Assim, o estresse oxidativo vascular resultaria em HAS, uma vez que os fatores vasoconstritores estariam em preponderância em relação aos fatores vasodilatadores.

A biossíntese de NO compreende uma das funções mais importantes do metabolismo da L-arginina no corpo. O NO é formado a partir do nitrogênio terminal da guanidina presente na L-arginina, sob a ação catalítica da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), gerando concentrações equimolares de L-citrulina e NO (Moncada; Palmer; Higgs, 1991).

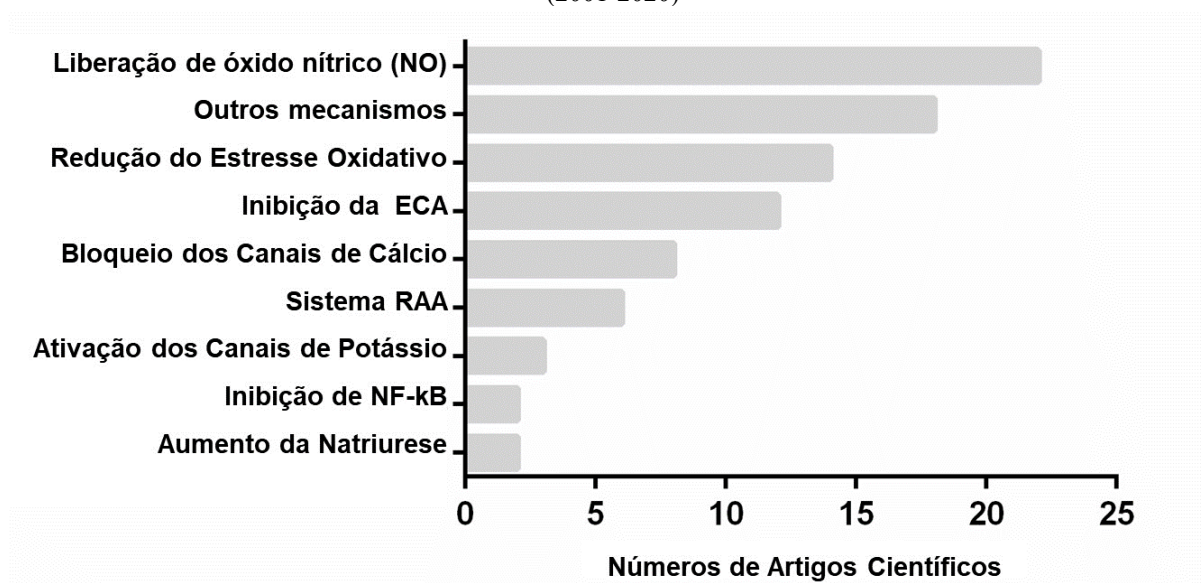
Uma vez liberado, o NO se difunde rapidamente da célula geradora (células endoteliais) para a célula-alvo (músculo liso do vaso sanguíneo), onde interage com o grupo heme da guanilato ciclase (GCs) solúvel, estimulando sua atividade catalítica e levando à formação de cGMP que, por sua vez, diminui o cálcio intracelular (Ca^{2+}), reduzindo o tônus vascular.

Os mecanismos pelos quais a via NO/cGMP induz vasodilatação incluem inibição da geração de inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3), aumento do sequestro citosólico de Ca^{2+} , desfosforilação da cadeia leve de miosina, inibição do influxo de Ca^{2+} , ativação de proteínas quinase, estimulação da membrana Ca^{2+} ATPase e abertura de canais de K^+ (Ignarro, 1987).

Em relação às pesquisas catalogadas e os mecanismos de ação utilizados para sustentar

o efeito anti-hipertensivo das espécies avaliadas, pode ser observado em (Gráfico 3): liberação de NO, redução do estresse oxidativo, inibição da ECA, bloqueio do canal de Ca^{2+} , modulação do SRAA, ativação dos canais de K^+ , inibição do fator de transcrição kappa ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), e aumento na natriurese. Entre os possíveis modelos de estudo, a pesquisa foi realizada em estudos *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* e *in silico*, incluindo estudos em humanos (Quadro 7).

Gráfico 3 – Distribuição dos mecanismos anti-hipertensivos elucidados nas pesquisas científicas de produtos naturais com atividade anti-hipertensiva publicadas nas bibliotecas virtuais Portal BVS, CAPES e SciELO (2001-2020)



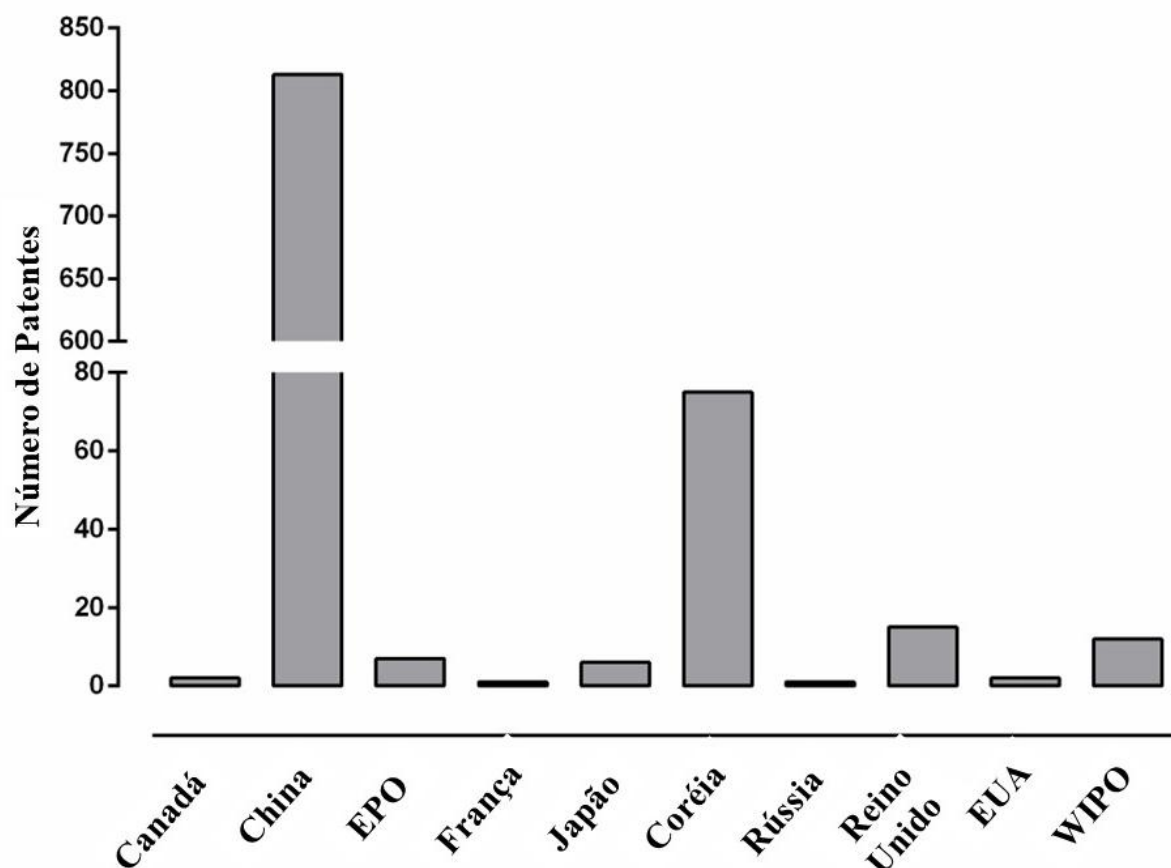
Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Quanto ao número de patentes depositadas nas bases de dados, de acordo com as palavras-chave utilizadas, observou-se que a base de dados WIPO recuperou expressivamente 925 documentos, seguida pela EPO e USPTO, com apenas 6 e 2 documentos, respectivamente. Nos demais, INPI e LATIPAT, não foram encontradas patentes. Isso pode sugerir um desinteresse de centros de pesquisa ou indústrias em inovar em produtos anti-hipertensivos, ainda que a hipertensão seja uma das principais causas de morte no mundo e 25% dos medicamentos atualmente disponíveis tenham origem em plantas medicinais (Viegas; Bolzani; Barreiro, 2006).

A China foi o país com o maior número de depósitos de patentes, totalizando 813 registros. Os demais países e seus respectivos escritórios apresentaram valores muito inferiores quando comparados à China: República da Coreia (75), Reino Unido (15), Organização Mundial da Propriedade Intelectual (12), Escritório Europeu de Patentes (7), Japão (6), Estados Unidos (2) e Canadá, Rússia e França (1 cada) (Gráfico 4). Embora o Brasil seja um país rico em biodiversidade e que desenvolve diversas pesquisas com plantas medicinais, a consulta nos

bancos de patentes revelou um baixo interesse pelo desenvolvimento de tecnologias com potencial de mercado relacionadas aos fitoterápicos anti-hipertensivos.

Gráfico 4 – Distribuição de patentes depositadas de acordo com o escritório depositário no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Brasil), USPTO (Escritório Europeu de Patentes), EPO (Escritório Europeu de Patentes), OMPI (Organização Mundial da Propriedade Intelectual e no LATIPAT



Fonte: Elaboração Própria, 2022.

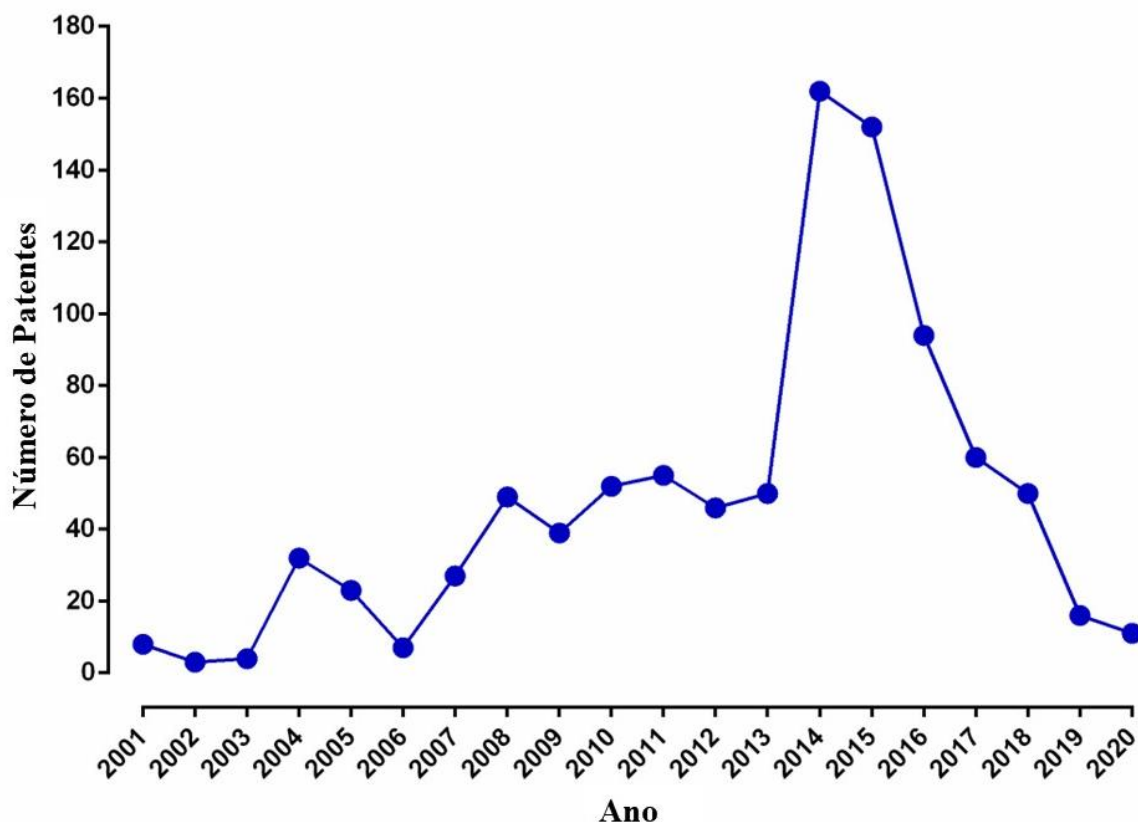
A superioridade no número de patentes depositadas pela China está relacionada à sua posição econômica e tecnológica no cenário mundial. O país vem se firmando cada vez mais como produtora de conhecimento e desenvolvimento tecnológico, principalmente por meio do trabalho de farmacêuticos multinacionais, eletroeletrônicos e alimentos, além da implementação de programas de bolsas de incentivo à pesquisa.

Ao mesmo tempo, a medicina tradicional chinesa vem acompanhada de uma vasta experiência agrícola, o que favorece o estudo e o desenvolvimento de alternativas tecnológicas que aproveitem o potencial terapêutico de diferentes espécies vegetais, sobretudo no que se refere às tão promissoras aplicabilidades, por exemplo, na prevenção e tratamento de hipertensão (Fisch; Block; Sandner, 2016).

Quanto à evolução temporal do número de depósitos de patentes (Gráfico 5), é

perceptível o aumento acentuado nos anos de 2014 e 2015. Nesse contexto, é importante mencionar que, em 2010, a Estratégia Nacional de Desenvolvimento de Patentes da China definiu *benchmarks* (desempenho/metapas) até 2015, estabelecendo o número de pedidos de patentes para chegar a dois milhões, o que quadruplicaria a quantidade registrada em 2010, de modo que até 2015 a China estaria entre os dois primeiros países em patentes de invenção concedidas a requerentes nacionais. Tais metas podem ter influenciado sobremaneira o aumento significativo dos registros em 2014 e 2015 (Zhang, 2014).

Gráfico 5 – Evolução dos depósitos de patentes nos últimos 20 anos com base no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Brasil), USPTO (United States Patent and Trademark Office), EPO (European Patent Office), WIPO (World Intellectual Property Organization)



Fonte: Elaboração Própria, 2022.

2.4 Conclusão

A atividade anti-hipertensiva dos produtos naturais ainda é pouco explorada, principalmente nos países ocidentais. A China e a Índia se destacam com resultados mais expressivos na área, confirmando a forte influência de suas medicinas tradicionais. Folhas e partes aéreas foram as principais frações de plantas com potencial de aproveitamento. A técnica de maceração foi a mais utilizada na obtenção do extrato. As famílias *Asteraceae* e *Lamiaceae*

foram as mais citadas, indicando que mais espécies vegetais pertencentes a elas podem ser investigadas quanto ao potencial anti-hipertensivo.

O maior número de patentes relacionadas às ervas anti-hipertensivas está depositado na OMPI (Organização Mundial da Propriedade Intelectual), e a China é o país que mais investe em pesquisa com desenvolvimento tecnológico de produtos derivados de plantas medicinais para o tratamento e prevenção da hipertensão.

O presente estudo fornece subsídios teóricos relevantes para futuras pesquisas com plantas medicinais sobre o uso de produtos naturais como coadjuvantes no tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UFPI (Universidade Federal do Piauí, Brasil), ao CNPQ (Conselho Nacional Para Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil) e à FAPEPI (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí, Brasil) pelo apoio financeiro.

Capítulo III

Revisão Narrativa

CAPÍTULO III – O POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA *Platonia insignis* Mart. FRENTE AOS PROCESSOS OXIDATIVOS RELACIONADOS ÀS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das principais causas de mortalidade global e estão intimamente ligadas ao estresse oxidativo, um desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e os sistemas antioxidantes endógenos. Esse processo promove disfunção endotelial, inflamação vascular e alterações na homeostase redox. Diversos estudos têm apontado o potencial terapêutico de compostos naturais na mitigação desses efeitos, incluindo derivados de *Platonia insignis* Mart., planta nativa da região Amazônica e rica em metabólitos bioativos. Assim, este capítulo tem como objetivo descrever o potencial antioxidante e os mecanismos de ação de *P. insignis* no contexto do estresse oxidativo relacionado às DCV. Para isso, realizou-se uma revisão narrativa da literatura nas bases PubMed, SciELO, Periódicos da CAPES e BVS, utilizando os descritores “Clusiaceae”, “*Platonia insignis*”, “efeitos farmacológicos”, “estresse oxidativo”, “antioxidante” e “doenças cardiovasculares”, em português, inglês e espanhol, sem restrições quanto ao ano ou tipo de publicação. Artigos fora do escopo temático ou em outros idiomas foram excluídos. A pesquisa revelou que estudos fitoquímicos demonstram que diferentes partes da *P. insignis* (folhas, sementes, casca, flores e polpa) concentram substâncias com expressiva atividade antioxidante. Compostos como a benzofenona garcinielliptona FC e a xantona γ -mangostina apresentaram, *in vitro* e *in vivo*, inibição da peroxidação lipídica, sequestro de radicais livres e modulação de vias celulares associadas ao estresse oxidativo. Além disso, extratos etanólicos e diclorometânicos inibiram enzimas pró-oxidantes como a xantina oxidase e a NADPH oxidase. Esses achados evidenciam o potencial de *P. insignis* como fonte de compostos cardioprotetores. Logo, a diversidade fitoquímica e o potencial antioxidante dos constituintes de *Platonia insignis* Mart. reforçam sua relevância como alvo para o desenvolvimento de novas terapias adjuvantes no tratamento das DCV associadas ao estresse oxidativo. Estudos clínicos e mecanismos moleculares mais aprofundados são necessários para consolidar seu uso farmacêutico.

Palavras-chave: *Platonia insignis*; estresse oxidativo; antioxidantes naturais; doenças cardiovasculares.

3.1 Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das principais causas de mortalidade global (Martin *et al.*, 2024). Caracterizada por mecanismos fisiopatológicos heterogêneos e complexos, a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) tem sido apontada como uma das possíveis etiologias comuns (Tsutsui *et al.*, 2011; Baradaran *et al.*, 2014; Kattoor *et al.*, 2017; Samman *et al.*, 2017).

O aumento da produção de ERO está associado à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e à vasoconstrição, favorecendo a hipertensão arterial (Prado *et al.*, 2021), além de estimular a formação de placas ateroscleróticas (Batty *et al.*, 2020) e interferirem nos níveis cardíacos de Ca^{+2} , resultando em arritmias e remodelação (Yu *et al.*, 2021). Assim, o estresse oxidativo está intimamente associado ao desenvolvimento e progressão das DCV.

Nesse contexto, a espécie *Platonia insignis* Mart. (uma planta nativa da Região Amazônica Brasileira), popularmente conhecida como “bacurizeiro”, tem ganhado destaque (Lustosa *et al.*, 2016). A família *Clusiaceae*, à qual pertence essa espécie, tem sido alvo de estudos em função de sua riqueza em metabólitos secundários, incluindo as benzofenonas poliisopreniladas (Costa Junior *et al.*, 2011b). Esta classe de compostos tem sido sistematicamente estudada em função das várias atividades biológicas apresentadas e aplicações terapêuticas promissoras (Wu *et al.*, 2008; Marti *et al.*, 2010; Kumar *et al.*, 2013; Arcanjo *et al.*, 2014; Ribeiro *et al.*, 2021; Lindoso *et al.*, 2022).

Ainda quanto ao estudo das possíveis atividades biológicas promovidas pela *P. insignis*, foi comprovada a ação antioxidante do extrato hexânico de suas sementes (EHSB), bem como do complexo de inclusão deste extrato em β -ciclodextrina (EHSB: β CD) (Nascimento *et al.*, 2014). Silva (2019), em modelo de Hipertensão L-NAME, observou uma redução significativa nos níveis de MDA e MPO, além de alterações nos níveis de GSH e na atividade da SOD dos animais hipertensos tratados com a manteiga obtida da semente do bacuri.

Nesse cenário, a avaliação do potencial farmacológico da *Platonia insignis* Mart. frente aos processos oxidativos que permeiam as doenças cardiovasculares é um estudo promissor. Nessa perspectiva, este capítulo descreve o potencial terapêutico do bacuri frente ao estresse oxidativo nas doenças cardiovasculares.

3.2 Metodologia

Para atingir o objetivo proposto, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com base em publicações indexadas em bases de dados científicas como PubMed, SciELO, Scopus e Periódicos da CAPES. Foram utilizados os seguintes descritores: “Clusiaceae”, “*Platonia insignis*”, “bacuri”, “bacurizeiro”, “efeitos farmacológicos”, “efeitos biológicos” e “estresse oxidativo”, aplicando-se o operador booleano “AND” em combinações distintas.

A seleção dos artigos considerou critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Foram incluídas publicações disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, sem restrição quanto ao ano de publicação ou ao tipo de material – abrangendo artigos originais, revisões, livros, *websites* institucionais, teses e dissertações. Foram excluídos os documentos cujo conteúdo não estivesse alinhado aos objetivos da pesquisa ou que estivessem redigidos em outros idiomas.

3.3 Plantas medicinais e o estresse oxidativo

Os medicamentos fitoterápicos e seus ativos são fontes seguras de medicamentos, quando utilizados racionalmente e de maneira adequada (Ekor, 2014). Nessa perspectiva, as plantas com propriedades medicinais têm despertado um grande interesse tanto da ciência quanto da indústria farmacêutica nos últimos tempos. Estima-se que o consumo mundial de medicamentos fitoterápicos esteja em crescimento contínuo, com uma taxa aproximada de 6% ao ano (Howes *et al.*, 2020). Sobretudo, em virtude do acréscimo de patologias e suas manifestações clínicas associadas à necessidade de superar a resistência terapêutica e os efeitos colaterais (Pan *et al.*, 2010).

O Brasil se sobressai como o terceiro maior produtor de conhecimento científico sobre plantas medicinais, com um número consistente de publicações ao longo dos anos, ficando atrás apenas da China e da Índia (Salmerón-Manzano *et al.*, 2020). Essa tendência deve continuar nos próximos anos, impulsionada pelas inúmeras descobertas recentes de novos compostos provenientes de plantas, como as da família *Clusiaceae* (Conceição *et al.*, 2023).

Devido a sua alta exposição ao oxigênio, as plantas podem desenvolver sistemas antioxidantes não enzimáticos mais eficientes do que os humanos (Oliveira Neto *et al.*, 2018; Ali *et al.*, 2019), a fim de evitar os efeitos tóxicos dos radicais livres. Além disso, são capazes de sintetizar e acumular uma grande variedade de metabólitos secundários que desempenham

papéis importantes no metabolismo das espécies reativas de oxigênio, prevenindo o descontrole na oxidação de biomoléculas essenciais e atuando como antioxidantes (Kasote *et al.*, 2015; Salehi *et al.*, 2020).

As principais classes de metabólitos secundários produzidos pelas plantas são os terpenos, compostos fenólicos e alcaloides (Chandran *et al.*, 2020). Entre estes, os polifenólicos, caracterizados como compostos orgânicos que possuem um ou mais grupos hidroxila (-OH) ligados diretamente a um anel aromático, estão entre os mais investigados, principalmente em virtude do seu potencial antioxidante (Murugan, Parimelazhagan, 2013; Chandran *et al.*, 2014), com destaque para os compostos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides, taninos, ligninas e estilbenos) (Salehi *et al.*, 2020).

Os ácidos fenólicos, compostos que apresentam em sua estrutura um anel benzênico, um grupo carboxílico e um ou mais grupos hidroxila e/ou metoxila, destacam-se pelo seu potencial antioxidante, sendo amplamente utilizados na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares (Kumar; Goel, 2019).

De forma semelhante, os flavonoides exercem efeitos benéficos à saúde humana, contribuindo para a redução do risco de doenças cardiovasculares e ateroscleróticas (Ahmed *et al.*, 2011; Mahmoud *et al.*, 2019). Ademais, esses compostos apresentam diversas atividades biológicas, como ação antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória, antialérgica, vasodilatadora (Jayaprakasha *et al.*, 2001; Oliveira, 2006; Rockenbach, 2008; Kumar *et al.*, 2013), anti-hiperglicêmica, anticarcinogênica, anti-hiperamonêmica, nefroprotetora e hepatoprotetora (Ahmed *et al.*, 2011; Mahmoud *et al.*, 2017). Os flavonoides também atuam na quelatação de metais envolvidos na reação de Fenton, responsável pela geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) (Dufresne, 2001; Kasaoka *et al.*, 2002).

Os taninos, por sua vez, são compostos fenólicos de alto peso molecular, cuja principal função, nos animais, está relacionada à redução da digestibilidade dos alimentos. Contudo, também possuem reconhecida atividade antioxidante e antimicrobiana (Saratale *et al.*, 2021).

Já a lignina apresenta importante papel protetivo contra o desenvolvimento de diversas doenças, especialmente devido à sua capacidade antioxidante, atribuída à presença de grupos hidroxila fenólicos e alifáticos em sua estrutura (Vinardell; Mitjans, 2017).

Assim, sob a perspectiva dos benefícios que tais metabólitos secundários podem trazer à saúde, uma infinidade de fitoterápicos estão sendo empregados no tratamento de doenças cardiovasculares crônicas e problemas relacionados. As evidências indicam que o dano às células miocárdicas pode estar relacionado à geração de EROs tóxicos, como radicais

superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila (Bolli, 1991; Salehi *et al.*, 2020). Dessa forma, o consumo de polifenóis poderia contribuir para reduzir a incidência dessas doenças (Dubick; Omaye, 2001).

3.4 *Platonia insignis* Mart.

3.4.1 Aspectos gerais

A família *Clusiaceae* é composta por aproximadamente 15 gêneros e mais de 800 espécies, disseminadas pelas regiões tropicais e subtropicais do mundo (Ruhfel *et al.*, 2013; Marinho *et al.*, 2019) exercendo relevante papel botânico e socioeconômico em virtude da sua composição metabólica e fornecimento de madeiras, óleos, resinas e essências florestais (Carvalho; Nascimento, 2018).

No Brasil, são copiladas cerca de 149 espécies, das quais 51 são endêmicas. A família ocorre em todos os estados brasileiros e em diversos domínios fitogeográficos, com exceção dos Pampas, sendo mais frequente na Floresta Amazônica (Marinho *et al.*, 2020). Entre essas espécies, destaca-se *Platonia Insignis* Mart. (Figura 11), popularmente conhecida como “bacurizeiro”, notável por seu valor econômico e pelo potencial de exploração madeireira e aproveitamento dos frutos, principalmente na região Norte do Brasil (Rodrigues, 2023).

Nativa da região amazônica, essa espécie caracteriza-se por apresentar grande porte, podendo atingir até 40 m de altura, com incidência em alguns estados da região Norte (Amazonas, Amapá, Roraima, Pará e Tocantins) e Nordeste (Maranhão e Piauí) do Brasil (Camelo Junior *et al.*, 2023), com período de frutificação entre agosto e fevereiro (Brasil, 2015).

No Maranhão, o bacuri ocorre em matas de terra firme, conhecidas como áreas de chapada limpa ou bacurizal, sendo mais tolerante à seca do que o bacuri nativo da região Norte do país (Loch; Muniz, 2016). No estado do Piauí, a espécie predomina em áreas de Cerrado, caracterizadas por solos ácidos e de baixa fertilidade natural (Sinimbú Neto, 2010).

Nas áreas de ocorrência natural, o nome mais utilizado é “bacuri”, que tem sua origem na língua Tupi e significa “o que amadurece, logo cai”, fazendo referência ao fato de que o fruto é apanhado do chão e não colhido da árvore (Fonseca, 1954; Souza, 2018). No entanto, a literatura registra diversas outras denominações comuns, tais como: bacuri-açu, bacuri grande, bacori, bakury, pakury, bocori, bacoriba, bacuriuba, ibá-curi-yba, ibacupari, ibacopari, ibacori, ibacuri, ibacurapari, ybacuri, ibicura pari, pacori, pacuri, pacoru, pacuru, pacuriuva, paquori, ubacuri, ubacury, bulandim e landirana (Carvalho; Nascimento, 2018). Seu nome científico,

Platonia insignis, constitui uma homenagem ao filósofo Platão (*Platonia*) e ao notável (*insignis*) porte da planta e aroma dos frutos (Carvalho, 2011).

Figura 11 – *Platonia insignis* Mart.



Fonte: Natureza Bela, 2012.

A propagação da espécie ocorre pelas sementes (forma sexuada) ou por brotações (forma assexuada) nas raízes das plantas adultas (Homma; Carvalho; Menezes, 2010). O caule é revestido por uma casca cuja espessura varia entre 8-25 mm, apresentando-se irregular, bastante rugosa e fissurada, com sulcos longitudinais e coloração pardo-escura, além de pequenas zonas acinzentadas ou esbranquiçadas (Cavalcante, 2010).

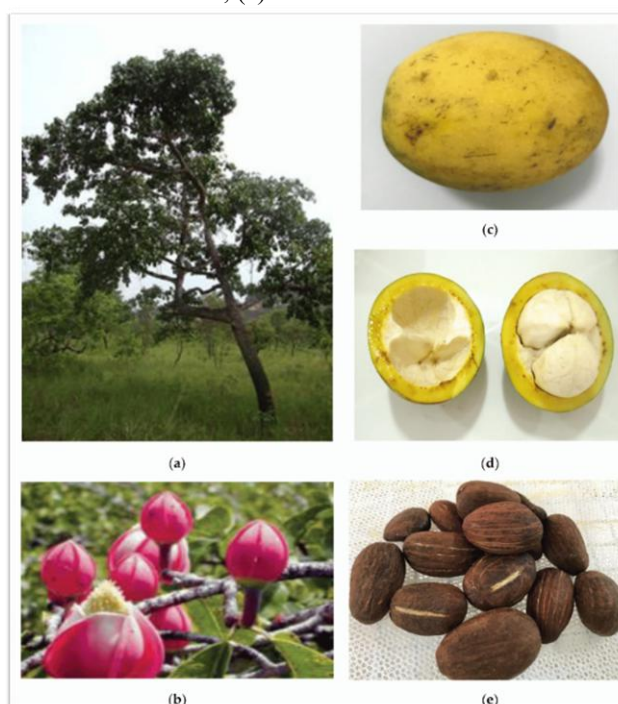
As folhas são simples, opostas, glabras, sem estípulas, de tonalidade verde-brilhante e, de forma variável, apresentam características xeromórficas bem definidas (Cavalcante, 2010; Carvalho, Nascimento, 2018). As flores são hermafroditas e ocorrem, com maior frequência, nas extremidades dos ramos, isoladas ou em grupos, dispostas em pedúnculos de 2 a 3 cm de

comprimento (Carvalho; Nascimento, 2018).

O fruto é uma baga uniloculada, com pericarpo bastante espesso e carnudo, de forma arredondada, oval ou achatada, com diâmetro de 7-15 cm e peso variando entre 200-1000 g, contendo de 1-5 sementes (Mourão, Beltrati, 1995; Carvalho *et al.*, 1998). Quando maduros, os frutos podem apresentar coloração verde-amarelada ou marrom-avermelhada; a parte comestível é branca, de aroma forte e sabor agri-doce (Carvalho; Nascimento, 2018).

As sementes são oblongas-angulosas, grandes, com peso médio de 24,4 g, ricas em óleo, exalbuminadas e predominantemente elipsoidais (Carvalho *et al.*, 1998). Em termos percentuais, a casca é o componente que se apresenta em maior proporção (64%), seguida das sementes (26%) e da polpa (10%) (Calzavara, 1970).

Figura 12 – (a) *Platonia insignis* Mart. árvore; (b) flores de bacuri; (c) fruto do bacuri; (d) polpa (endocarpo) do fruto; (e) semente de bacuri



Fonte: Rodrigues Lima *et al.*, (2022).

Nos estados do Nordeste brasileiro, o bacuri é comercializado em feiras livres e está entre os frutos mais apreciados da região, sendo consumido tanto ao natural quanto utilizado na produção de sorvetes, doces, mousses, geleias, compotas, licores e bebidas lácteas. Na gastronomia, sua polpa é empregada na preparação de bolos, pudins, biscoitos e bombons, bem como na criação de molhos e na aromatização de bebidas alcoólicas (Carvalho; Nascimento, 2018), conforme resumido na Figura 13. Das sementes, extrai-se uma banha que, quando aquecida, se solubiliza e é utilizada para o tratamento de diversas doenças em humanos e animais (Agra *et al.*, 2007; Costa Júnior *et al.*, 2013).

Figura 13 – Principais usos culinários e gastronômicos do bacuri



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

3.4.2 Constituintes químicos: da identificação aos potenciais efeitos terapêuticos

A família *Clusiaceae*, reconhecida pela abundância de metabólitos secundários, apresenta como principais constituintes bioativos as cumarinas, xantonas, benzofenonas e biflavonoides (Acuña *et al.*, 2009), os quais são considerados importantes marcadores taxonômicos desse grupo (Waterman; Hussain, 1983). Esse perfil químico tem motivado diversos estudos voltados à investigação dos efeitos dessas substâncias no organismo, especialmente quanto ao seu potencial terapêutico frente a diferentes condições clínicas.

Na literatura, há inúmeros registros de estudos fitoquímicos realizados com diferentes partes da *Platonia insignis* Mart., incluindo a casca do caule (Costa, 2015; Souza *et al.*, 2017), galhos (Silva *et al.*, 2021), casca do fruto (Monteiro, 1995; Batista, 2013; Ribeiro *et al.*, 2021), polpa (Yamaguchi *et al.*, 2021; Costa *et al.*, 2024), sementes (Bentes *et al.*, 1986; Costa Junior *et al.*, 2011a; Lustosa, 2012; Mendes *et al.*, 2015; Serra *et al.*, 2019; Cavalcante *et al.*, 2019; Oliveira *et al.*, 2022; Costa *et al.*, 2024;), folhas (da Silva *et al.*, 2020; Franco, 2022; Silva *et al.*, 2023; Albuquerque *et al.*, 2024) e flores (Pinheiro *et al.*, 2022). Esses trabalhos, sintetizados no Quadro 8, evidenciam o crescente interesse em elucidar os mecanismos de ação dos constituintes da espécie, visando consolidá-los como potenciais ferramentas terapêuticas.

Quadro 8 – Principais classes de metabólitos secundários identificados na *Platonia insignis*

Classe Química	Exemplos Identificados	Parte da Planta	Referências
Terpenoides	Lupeol, betulina e betulinaldeído	Casca do caule	Costa, 2015; Souza <i>et al.</i> , 2017.
	Fitol, esqualeno e acetato de fitol	Folhas	Silva <i>et al.</i> , 2023; Albuquerque <i>et al.</i> , 2024.
	Linalol e terpeniol	Casca do fruto	Monteiro, 1965.
Esteroides	Sitosterol, estigmasterol, e campesterol	Casca do caule	Costa, 2015.
	Gama sitosterol e estigmast4-en-3-one, esterol 5 α -coletan-3-ona	Folhas	Silva <i>et al.</i> , 2023; Albuquerque <i>et al.</i> , 2024.
Floroglucinóis	8,8-dimetil-1-(3-hidroxibenzoil)-2-hidroxi-3,5-di(γ,γ -dimetilalil)-7-(2-isopropenil-5-metilhex-4-enil)-7RHtransbiciclo [3.3.1] nona-2-en-4,9-diona e 8,8-dimetil-1-(3-hidroxibenzoil)-4-hidroxi-3,5-di(γ,γ -dimetilalil)-7-(2-isopropenil-5-metilhex-4-enil)-7RH-transbiciclo[3.3.1]nona-3-en-2,9-diona	Casca do caule	Costa, 2015.
Flavonoides	Morelloflavona	Galhos	Silva <i>et al.</i> , 2021.
	Chamaejasmina e volkensiflavona	Semente	Costa <i>et al.</i> , 2024.
	GB-2a, GB-1a, Morelloflavona e volquesiflavona	Casca do fruto	Batista, 2013; Ribeiro <i>et al.</i> , 2021.
	Pinobanksina, galangina, pinocembrina, catequina, quercetina, miricetina, vitexina, orientina, ononina, fukugentina e procianidina	Folhas	Da Silva <i>et al.</i> , 2020; Franco, 2022; Silva <i>et al.</i> , 2023; Albuquerque <i>et al.</i> , 2024.
Benzofenona	Garcinielipitona FC (GFC)	Galhos	Silva <i>et al.</i> , 2021.
	Isogarcinol, cicloxantoquimol, garcinielliptona FC e 30- epi - cambogina	Polpa	Yamaguchi <i>et al.</i> , 2021; Costa <i>et al.</i> , 2024.
	Garcinielliptona (GFC)	Semente	Costa Junior <i>et al.</i> , 2011a; Lustosa, 2012.
Xantona	α -mangostin	Galhos	Silva <i>et al.</i> , 2021.
	gama-mangostina	Sementes	Oliveira <i>et al.</i> , 2022.
Compostos Fenólicos	Catecol, o 1,3,5-benzenotriol e o 1-(+) Ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato,	Folhas	Albuquerque <i>et al.</i> , 2024.
Ácidos graxos	Ácido octadecatrienoico, esteárico, hexadecanóico, pentadecanoico, linoleico	Folhas	Silva <i>et al.</i> , 2023; Albuquerque <i>et al.</i> , 2024.
	Ácido palmítico, oléico, palmitoléico, linoléico e esteárico	Sementes	Bentes, 1986; Serra <i>et al.</i> , 2019; Coêlho, 2021.
	Ácidos oleico, linoleico, esteárico e o palmítico	Casca do fruto	Monteiro, 1965.
Vitaminas	Tocoferóis e vitamina E	Folhas	Albuquerque <i>et al.</i> , 2024.
	Tocoferóis e vitamina E	Sementes	Serra <i>et al.</i> , 2019.
Lipídios	1,3-diestearil-2-oleil-glicerol (TG1); 2-oleil-1,3-dipalmitoil-glicerol (ODG)	Sementes	Mendes <i>et al.</i> , 2015; Cavalcante <i>et al.</i> , 2019.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

A investigação do extrato etanólico e da fração hexânica da casca do caule permitiu o isolamento do triterpeno lupeol, que demonstrou atividade contra formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania amazonensis*, além de estimular a fagocitose por macrófagos, sugerindo aplicação anti-inflamatória e antitumoral (Souza *et al.*, 2017). Outras substâncias

identificadas incluem os triterpenoides betulina e betulinaldeído, uma mistura de esteroides (sitosterol, estigmasterol e campesterol) e dois derivados de floroglucinol (Costa, 2015).

Estudos com galhos da espécie revelaram a presença de polifenóis, com predominância de biflavonoides, benzofenonas e xantonas. Os extratos e frações (Hex e AcOEt) demonstraram alto potencial fotoprotetor e antirradicalar *in vitro* (Silva *et al.*, 2021).

A análise fitoquímica do extrato hidroalcoólico e suas frações obtidas das folhas de *P. insignis* identificou diversos compostos, entre eles glicosídeos flavonoides derivados de quercetina e miricetina, bem como derivados de ácido fenólico, fukugentina e flavanonas glicosiladas (da Silva *et al.*, 2020). Franco (2022) também identificou, no extrato hidroetanólico das folhas, a presença de ácido quínico, vitexina, orientina, ononina, fukugentina e seus dímeros, além de procianidinas. Já Silva *et al.* (2023), por meio de triagem fitoquímica, relataram a presença de alcaloides, saponinas e triterpenos, sendo fitol, gama-sitosterol e ácido hexadecanoico os principais compostos detectados por GC-MS. A análise por CLAE ainda revelou a presença da catequina.

Por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), foram identificados 17 compostos principais no extrato etanólico das folhas, destacando-se os fenólicos catecóis, 1,3,5-benzenotriol e ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato, com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, neuroprotetoras e antidepressivas. Compostos como fitol, esqualeno e acetato de fitol, presentes em significativa quantidade, conferem ações antimicrobiana, antioxidante e antitumoral ao extrato. Ademais, foram detectados ácidos graxos (octadecatienoico, esteárico, linoleico, entre outros), esteroides (gama-sitosterol e estigmast-4-en-3-one) e tocoferóis, reforçando o potencial bioativo da espécie (Albuquerque *et al.*, 2024).

As flores de *P. insignis* também apresentam rica composição de compostos fenólicos, especialmente nas frações diclorometano (FDCM) e acetato de etila (FACoEt), que mostraram relevante atividade antioxidante *in vitro* (Pinheiro *et al.*, 2022).

Monteiro (1995) relatou que o extrato solúvel da casca do fruto possui ácidos graxos livres (oleico, linoleico, esteárico e palmítico) e óleos essenciais, com predominância de linalol e terpineol, como também de trimetil citrato em extratos obtidos por solvente orgânico. Batista (2013) e Ribeiro *et al.* (2021) também isolaram morelloflavona da casca por um método eficiente, ressaltando seu potencial antioxidante, antiglicante e seu valor econômico.

Por LC-ESI-MS, Costa *et al.* (2024) identificaram na fruta do bacuri dois derivados de ácidos graxos (tripalmitina e 1,3-dipalmitoil-2-oleoilglicerol), dois biflavonoides (chamaejasmina e volkensiflavona) e duas benzofenonas (isogarcinol e cicloxantoquimol).

Além da presença de benzofenonas preniladas do epicarpo e do mesocarpo do fruto, como os tautômeros FC de garcinielliptona e a 30-epi-cambogina (Yamaguchi *et al.*, 2021).

As sementes destacam-se por sua alta concentração de ácidos graxos, como oleico (27,59%), palmítico (25,31%), linoleico e erúcico, às quais se somam cerca de 10-12% de tripalmitina (Lustosa, 2012; Carvalho, Nascimento, 2018; Serra *et al.*, 2019; Coêlho, 2021), tornando-as atrativas para uso cosmético e na cicatrização (Santos Júnior *et al.*, 2010).

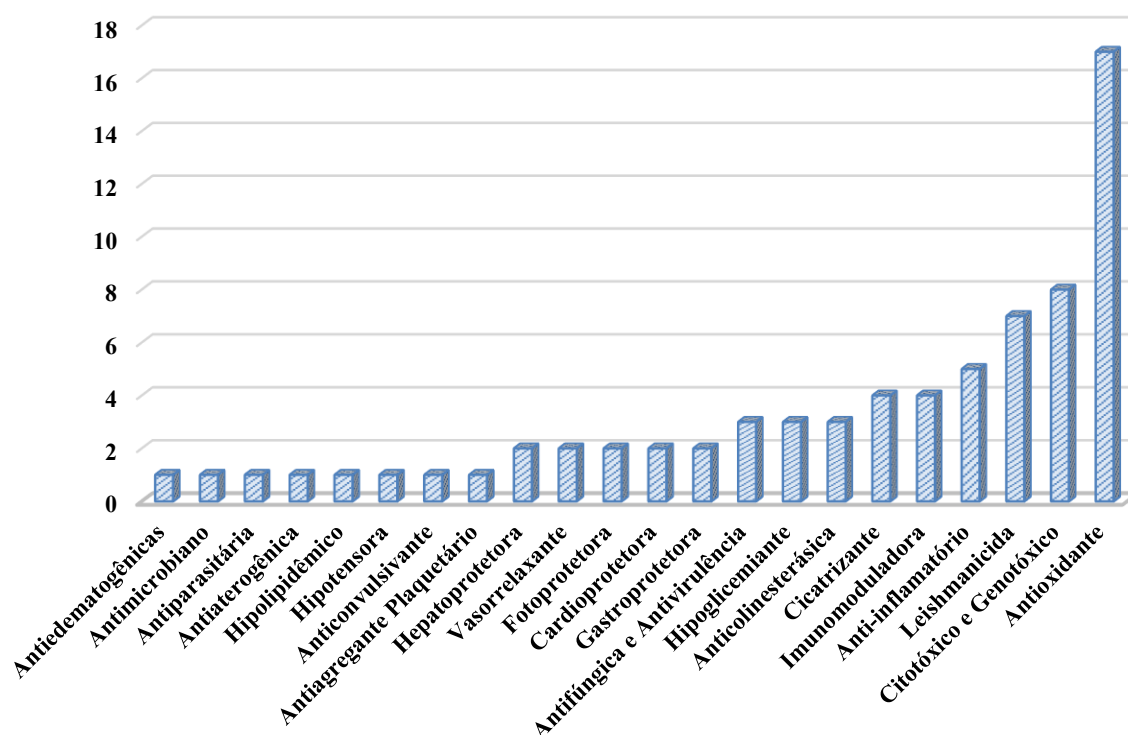
O extrato hexânico das sementes de *P. insignis* revelou 16 compostos no material saponificável (ésteres metílicos de ácidos graxos, álcoois e hidrocarbonetos) e 19 na fração insaponificável, incluindo n-alcanos e xantonas preniladas, sendo a gama-mangostina o principal composto (Oliveira *et al.*, 2022). Também foram isolados os triacilgliceróis 1,3-diestearoil-2-oleilglicerol e 2-oleil-1,3-dipalmitoil-glicerol, além da benzofenona poliisoprenilada Garcinielliptona FC (GFC) (Costa Júnior *et al.*, 2011a; Mendes *et al.*, 2015; Cavalcante *et al.*, 2019)

Diversos registros indicam que o bacurizeiro (*Platonia insignis* Mart.) tem sido amplamente utilizado na medicina popular para o tratamento de diarreia, picadas de aranhas e cobras, dor de ouvido, eczema, herpes, reumatismos e artrite (Shanley; Medina, 2005; Agra *et al.*, 2007). Contudo, nos últimos anos, a amplitude dos estudos sobre os efeitos dos constituintes dessa espécie em outras patologias tem impulsionado avanços significativos.

Sob a perspectiva terapêutica, destacam-se, especialmente, os resultados relacionados às atividades anti-inflamatórias (Sousa *et al.*, 2009; Santos Jr. *et al.*, 2010; Ribeiro *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2023; Santos *et al.*, 2025), antiedematogênicas (Ribeiro *et al.*, 2024), antimicrobianas (Franco, 2022), cicatrizantes (Costa-Júnior *et al.*, 2011; Santos Júnior *et al.*, 2010; Borges, 2015; Mendes *et al.*, 2015), anticonvulsivantes (da Silva *et al.*, 2014), leishmanicidas (Costa Júnior *et al.*, 2013a, 2013b; Souza *et al.*, 2017; Coêlho *et al.*, 2018; Bezerra *et al.*, 2020, 2021; Lustosa *et al.*, 2021), imunomoduladoras (Lustosa *et al.*, 2016; Franco, 2018; Bezerra *et al.*, 2020, 2021), antiparasitárias (Silva *et al.*, 2015), antifúngicas e/ou antivirulência (da Silva *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2022; Pereira, 2023), anticolinesterásicas (da Silva *et al.*, 2014; Costa, 2015; Cavalcante *et al.*, 2019), gastroprotetoras (Lima, 2014; Lima-Nascimento *et al.*, 2023), antiaterogênicas (Lima *et al.*, 2021), hipolipidêmicos (Severo *et al.*, 2023), antiagregante (Gkionis, 2020), hepatoprotetoras (Feitosa *et al.*, 2015; Lindoso *et al.*, 2022), hipoglicemiantes (de Freitas *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2021; Severo *et al.*, 2023), citotóxicas e/ou genotóxicas (Costa Júnior *et al.*, 2013a, 2013b; Borges, 2015; Costa, 2015; da Silva Prado *et al.*, 2017; Bezerra *et al.*, 2020; do Nascimento Cavalcante *et al.*, 2020; Oliveira

et al., 2022), fotoprotetoras (Borges, 2015; Yamaguchi, 2015), hipotensoras (Mendes *et al.*, 2014), cardioprotetoras (Osório *et al.*, 2020; Lima *et al.*, 2021), vasorelaxantes (Arcanjo *et al.*, 2014; Coêlho, 2021) e antioxidantes (Sousa, Chaves, 2007; Costa Júnior *et al.*, 2010, 2011a, 2011b, 2012, 2013a; Rufino *et al.*, 2011; Nascimento, 2014; Borges, 2015; Costa, 2015; Lima *et al.*, 2017; do Nascimento Cavalcante *et al.*, 2020; Osório *et al.*, 2020; Ribeiro *et al.*, 2021; Pinheiro *et al.*, 2022; Lindoso *et al.*, 2022; Coêlho *et al.*, 2023), entre outros efeitos.

Gráfico 6 – Número de estudos e suas respectivas atividades biológicas do bacuri descritas na literatura



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Estudos voltados para o aproveitamento do bacuri nas indústrias cosmética e farmacêutica têm se intensificado, reforçando seu potencial para tais aplicações. O óleo extraído das sementes apresenta uma composição lipídica que favorece sua rápida absorção, devido ao elevado teor de tripalmitina (50 a 55%) que age como um condutor que facilita a penetração na pele. Seu expressivo conteúdo de ácido graxo palmitoleico (5%), consideravelmente superior ao encontrado em outros óleos, que variam entre 0,5% e 1,5%, confere ao extrato de bacuri excelente propriedade emoliente, podendo ainda atuar como umectante (Souza, 2014).

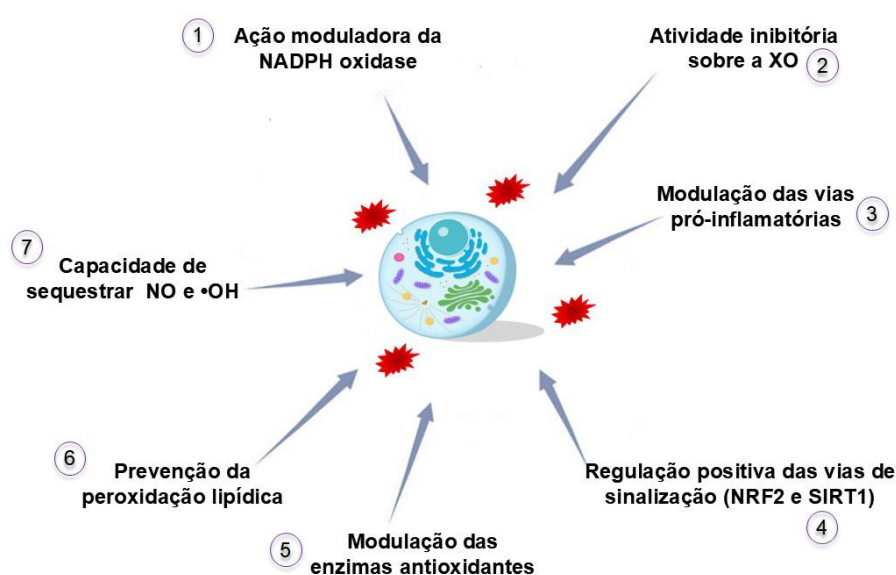
Essas características possibilitaram o desenvolvimento de um protetor labial (Souza *et al.*, 2024) e formulações dermocosméticas capazes de conferir à pele um tom dourado e aveludado, bem como auxiliar na remoção de manchas e na diminuição de cicatrizes (Costa Júnior *et al.*, 2011; Moraes, Gutjahr, 2012). Também há registros do uso de emulgel tópico para

o tratamento de artrite experimental (Ribeiro *et al.*, 2024), do desenvolvimento de comprimidos mastigáveis de hidrólise lenta destinados a atenuar os efeitos colaterais de medicamentos pesados, controlando a liberação gradual do princípio ativo no organismo (Morais; Gutjahr, 2012), e da produção de biofilmes para o tratamento de feridas cutâneas superficiais ou de espessura parcial, com o objetivo de reduzir o tempo de restauração da pele e controlar as principais infecções associadas a esse tipo de ferida (Melo, 2018).

Diante do crescente volume de investigações relacionadas à atividade antioxidante dos constituintes bioativos do bacuri, conforme evidenciado no Gráfico 6, a *Platonia insignis* Mart. tem emergido como um foco relevante de interesse científico, particularmente em estudos voltados à fisiopatologia de doenças cardiovasculares associadas ao estresse oxidativo. Ensaio *in vitro* com compostos isolados do extrato etanólico das folhas, notadamente a pinobanksina e o fitol, evidenciaram, respectivamente, potente atividade inibitória sobre a xantina oxidase (XO), enzima-chave na geração de espécies reativas de oxigênio (Dong *et al.*, 2016), e ação moduladora da NADPH oxidase, um complexo enzimático central na produção de superóxido em células vasculares (Leite, 2010).

Esses resultados sugerem potenciais vias de atuação desses metabólitos no controle do balanço redox celular (Figura 14), com implicações diretas nos mecanismos moleculares envolvidos na disfunção endotelial, inflamação vascular e outras condições associadas ao comprometimento da homeostase oxidativa.

Figura 14 – Potenciais vias de atuação dos metabólitos presentes na *Platonia insignis* no controle do balanço redox celular



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

3.4.3 Atividades biológicas: processos oxidativos e o sistema cardiovascular

A atividade antioxidante dos compostos bioativos presentes em *Platonia insignis* tem sido amplamente documentada, particularmente no que se refere à capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio por meio da modulação dos níveis de enzimas antioxidantes endógenas. Essa propriedade confere ao bacuri um efeito citoprotetor significativo, com potencial para prevenir ou atenuar o desenvolvimento de doenças degenerativas associadas ao estresse oxidativo (Rufino *et al.*, 2010; Costa Júnior *et al.*, 2013a).

Conforme já discutido, os compostos com propriedades farmacológicas relevantes estão distribuídos em diferentes partes da planta e do fruto (Quadro 9). Dentre as substâncias avaliadas, destacaram-se, quanto ao potencial antioxidante *in vitro*, o 2-oleil-1,3-dipalmitoil-glicerol, o extrato de acetato de etila, o extrato etanólico e a fração diclorometânica (Costa Júnior *et al.*, 2013a; do Nascimento Cavalcante *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2021).

Quadro 9 – Principais classes e representantes identificados na *Platonia insignis* com potencial antioxidante, segundo registros científicos

Classe Química	Composto Identificado	Parte da Planta	Referências	Atividade Biológica	Referências
Terpenoides	Lupeol e Betulina	Casca do caule	Costa, 2015; Souza <i>et al.</i> , 2017	Antioxidante e cardioprotetor	Kumari, Kakkar, 2012; Sharma <i>et al.</i> , 2020; Yu <i>et al.</i> , 2021; Ayyappan <i>et al.</i> , 2020.
	Fitol	Folhas	Silva <i>et al.</i> , 2023; Albuquerque <i>et al.</i> , 2024	Antioxidante	Costa <i>et al.</i> , 2016.
Esteroides	Sitosterol	Casca do caule, folhas	Costa, 2015; Silva <i>et al.</i> , 2023; Albuquerque <i>et al.</i> , 2024	Antioxidante e cardioprotetor	Koc <i>et al.</i> , 2021; Chen <i>et al.</i> , 2020.
Flavonoides	Morelloflavona	Galhos, casca do fruto	Silva <i>et al.</i> , 2021, Batista, 2013; Ribeiro <i>et al.</i> , 2021	Antiaterosclerótico e antioxidante	Pinkaew <i>et al.</i> , 2011; Gontijo <i>et al.</i> , 2012.
Benzofenona	Garcinielipitona FC (GFC)	Galhos, polpa e sementes	Silva <i>et al.</i> , 2021; Costa Júnior <i>et al.</i> , 2011a; Lustosa, 2012; Yamaguchi <i>et al.</i> , 2021; Costa <i>et al.</i> , 2024	Antioxidante e vasorrelaxante	Costa Júnior <i>et al.</i> , 2011, 2012; Arcanjo <i>et al.</i> , 2014.
Xantona	α -mangostin	Galhos	Silva <i>et al.</i> , 2021	Antioxidante e cardioprotetor	John <i>et al.</i> , 2022.
	γ -mangostin	Sementes	Oliveira <i>et al.</i> , 2022	Antioxidante	Wang <i>et al.</i> , 2018.
Ácidos graxos	Ácidos oleico e Linoleico	Casca do fruto, sementes e folhas	Monteiro, 1965; Bentes, 1986; Serra <i>et al.</i> , 2019; Coêlho, 2021; Silva <i>et al.</i> , 2023; Albuquerque <i>et al.</i> , 2024.	Cardioprotetor	Araújo <i>et al.</i> , 2021.
Lipídios	2-oleil-1,3-dipalmitoil-glicerol (ODG)	Sementes	Mendes <i>et al.</i> , 2015; Cavalcante <i>et al.</i> , 2019	Antioxidante	Cavalcante <i>et al.</i> , 2020.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

A *Platonia insignis* representa uma fonte relevante de metabólitos secundários fenólicos, destacando-se especialmente pelas benzofenonas e xantonas poliisopreniladas, compostos amplamente reconhecidos por sua alta capacidade antioxidante. As benzofenonas de origem vegetal têm demonstrado eficácia na mitigação de danos oxidativos, principalmente por meio da inibição da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e da modulação de vias pró-inflamatórias (Acuña *et al.*, 2009).

Entre essas moléculas, a garcinielliptona FC (GFC), uma das principais benzofenonas isoladas das sementes de *P. insignis*, apresentou potente atividade antioxidante *in vitro*, evidenciada pela prevenção da peroxidação lipídica e pela capacidade de sequestrar espécies reativas como o óxido nítrico (NO) e o radical hidroxila ($\bullet$ OH) (Costa Júnior *et al.*, 2011a).

A γ -mangostina, uma xantona isolada do extrato hexânico das sementes de *Platonia insignis* (Oliveira *et al.*, 2022), já demonstrou expressiva atividade antioxidante em modelos *in vitro* e *in vivo*. Em hepatócitos expostos ao peróxido de terc-butila (t-BHP), a γ -mangostina atenuou o dano oxidativo e conferiu proteção em modelos murinos de lesão hepática aguda induzida por tetracloreto de carbono (CCl_4). Esses efeitos foram associados à regulação positiva das vias de sinalização mediadas por NRF2 (fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2) e SIRT1 (sirtuína 1), reforçando o potencial terapêutico das xantonas como moduladores do estresse oxidativo e da resposta inflamatória sistêmica (Wang *et al.*, 2018).

A partir da revisão bibliográfica realizada, observa-se que *Platonia insignis* tem se destacado na comunidade científica em função de suas diversas atividades biológicas, como ações anti-inflamatória, antioxidante, cardioprotetora e hipocolesterolêmica. Além disso, a expressiva diversidade fitoquímica e o elevado potencial antioxidante do bacuri reforçam sua relevância como alvo promissor para o desenvolvimento de novas terapias adjuvantes no tratamento das doenças cardiovasculares associadas ao estresse oxidativo (Quadro 10). Esses achados evidenciam o potencial farmacológico da manteiga de bacuri, indicando perspectivas favoráveis para aplicações na indústria farmacêutica e biotecnológica.

Adicionalmente, a etnobotânica consolida-se como uma ferramenta fundamental na identificação de novos ativos terapêuticos, por se basear no conhecimento tradicional acumulado por diferentes comunidades ao longo do tempo. Dessa forma, a integração entre informações etnobotânicas e abordagens tecnológicas modernas configura-se como uma estratégia segura, eficiente e economicamente viável para a descoberta de novos compostos bioativos. Contudo, ressalta-se a necessidade de estudos mais aprofundados, capazes de validar cientificamente esses potenciais e ampliar a compreensão dos mecanismos de ação envolvidos.

Quadro 10 – Atividades farmacológicas do bacuri sobre os processos oxidativos e o sistema cardiovascular descritos na literatura

Parte	Atividade Biológica	Referência
Garcinielliptona FC (GFC)	Ação antioxidante <i>in vitro</i>	Costa Júnior <i>et al.</i> , 2011.
	Ação antioxidante <i>in vivo</i>	Costa Júnior <i>et al.</i> , 2012.
	Vasorrelaxamento em artéria mesentérica de ratos	Arcanjo <i>et al.</i> , 2014.
2-oleil-1,3-dipalmitoil-glicerol (ODG)	Ação antioxidante <i>in vitro</i>	do Nascimento Cavalcante <i>et al.</i> , 2020.
Extratos aquoso, etanólico, e cetônico das cascas do bacuri	Ação antioxidante <i>in vitro</i>	Souza, Chaves, 2007.
Extrato da fruta	Ação antioxidante <i>in vitro</i>	Rufino <i>et al.</i> , 2011.
Frações diclorometano e acetato de etila do extrato etanólico da semente de <i>P. insignis</i>	Ação antioxidante <i>in vitro</i>	Costa Júnior <i>et al.</i> , 2013.
As frações etérea e AcOEt do extrato hexânico da casca do caule	Ação antioxidante <i>in vitro</i>	Costa, 2015.
Extratos de acetato de etila obtidos da casca	Ação antioxidante <i>in vitro</i> (DPPH [•] , ABTS ^{•+} e ROO [•])	Ribeiro <i>et al.</i> , 2021.
Extrato hexânico das sementes do bacuri (EHSB) e seu complexo de inclusão em β -ciclodextrina (EHSB: β CD)	Inibição da formação de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS); Remoção dos radicais hidroxila e nitrito	Nascimento <i>et al.</i> , 2014.
Extrato etanólico (Pi-EtOH) e da fração acetato de etila (Pi-EtOAc) das cascas dos frutos de <i>P. Insignis</i>	Efeito hipotensivo, atuando nos receptores α -adrenérgicos	Mendes <i>et al.</i> , 2014.
Extrato hidroalcoólico das flores de <i>P. Insignis</i> (EH-Pi)	Efeito vasoconstritor em anéis de artéria aorta; Atividade hipotensora em ratas hipertensas L-NAME; Redução do estresse oxidativo via peroxidação lipídica	Osório <i>et al.</i> , 2020.
Manteiga da semente do bacuri	Atividade antioxidantes <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Silva, 2019.
	Redução dos riscos aterogênicos e coronarianos	Lima <i>et al.</i> , 2021.
	Aumento dos níveis de grupos sulfidril não proteico (SH-NP).	Lindoso <i>et al.</i> , 2022.
Extrato hidroalcoólico (EHPi) e frações (FHex, FDCM e FacOEt) obtidos das flores de <i>P. Insignis</i>	Atividade antioxidante em ensaios <i>in vitro</i> ; Atividade antioxidante <i>in vivo</i> em <i>S. Cerevisiae</i>	Pinheiro <i>et al.</i> , 2022.
Frações polares da manteiga da semente do bacuri (FBBI-1 e FBBI-2)	Efeito vasorrelaxante <i>ex vivo</i>	Coêlho, 2021.
Manteiga de semente de <i>Platonia insignis</i> em sua forma livre (BBI) e nanoestruturada (SLN/TW-1.5)	Atividade antioxidante <i>in vitro</i> ; Atividade antioxidante <i>in vivo</i> em larvas de <i>Zophobas morio</i>	Coêlho <i>et al.</i> , 2023.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Capítulo IV

Experimental

CAPÍTULO IV – EFEITOS ANTIOXIDANTES E VASOPROTETORES DA MANTEIGA DE *PLATONIA INSIGNIS* EM MODELO DE ESTRESSE OXIDATIVO POR ETANOL

Este capítulo relata os resultados obtidos durante o Doutorado, realizado no LAFMOL - Laboratório de Estudos Funcionais e Moleculares em Fisiofarmacologia, no Departamento de Biofísica e Fisiologia da UFPI, sob supervisão do Prof. Dr. Daniel Arcanjo.

Resumo

O estresse oxidativo desempenha papel central na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, contribuindo para a disfunção endotelial, alterações do tônus vascular e danos estruturais em tecidos-alvo. Modelos experimentais baseados na indução de estresse oxidativo por etanol têm sido amplamente utilizados para a investigação de agentes com potencial antioxidante e cardioprotetor. Nesse contexto, produtos naturais de origem vegetal vêm sendo estudados como estratégias adjuvantes na prevenção e no manejo de distúrbios cardiovasculares. Este capítulo investigou os efeitos antioxidantes e vasorrelaxantes de uma manteiga industrializada das sementes de *Platonia insignis* Mart. (MIB) em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol em ratos Wistar. Quarenta animais foram distribuídos em cinco grupos: Controle, Etanol 20%, Etanol 20% + MIB 25 mg/kg, Etanol 20% + MIB 50 mg/kg e Etanol 20% + N-acetilcisteína 200 mg/kg, recebendo tratamento por gavagem durante seis semanas. Ao final, foram avaliados parâmetros bioquímicos plasmáticos, indicadores de estresse oxidativo em plasma e eritrócitos, reatividade vascular *ex vivo* da aorta e alterações histopatológicas no fígado e coração. Todos os procedimentos seguiram as normas internacionais da OECD e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Piauí (Protocolo n.º 457/18). Observou-se que MIB 25 mg/kg e NAC 200 mg/kg aumentaram triglicerídeos e VLDL, enquanto MIB 50 mg/kg elevou os níveis de glutathiona reduzida (GSH) e MIB 25 mg/kg modulou a atividade da mieloperoxidase (MPO). A análise histopatológica mostrou que o etanol induziu migração leucocitária, deposição de colágeno, destruição celular e edema hepático, bem como fibrose e microvacuolizações cardíacas, lesões atenuadas pelo tratamento com MIB 50 mg/kg. Na reatividade vascular, o etanol causou hiporreatividade à fenilefrina, enquanto MIB 50 mg/kg aumentou a resposta vasoconstritora. Quanto à resposta vasodilatadora, preparações tratadas com MIB 25 mg/kg apresentaram maior resposta ao nitroprussiato sem alteração à acetilcolina. Esses achados destacam o potencial terapêutico da MIB contra alterações oxidativas e vasculares induzidas pelo etanol, reforçando a necessidade de estudos adicionais para esclarecer seus mecanismos de ação.

Palavras-chave: *Platonia insignis*; estresse oxidativo; manteiga de bacuri; etanol; antioxidantes; reatividade vascular.

4.1 Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) figuram entre as principais causas de mortalidade em escala global, repercutindo diretamente no aumento dos custos em saúde e no comprometimento significativo da qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Por se tratarem, em sua maioria, de condições crônicas, o crescimento da incidência das DCV acarreta aumento proporcional da prevalência, impondo uma sobrecarga progressiva aos sistemas de saúde. Estima-se que a prevalência dessas enfermidades tenha praticamente dobrado nas últimas décadas, passando de 271 milhões de casos em 1990 para 523 milhões em 2019, enquanto os óbitos relacionados aumentaram de 12,1 milhões para 18,6 milhões no mesmo período (Roth *et al.*, 2021; Vaduganathan *et al.*, 2022).

O grupo das DCV engloba um conjunto heterogêneo de patologias que comprometem o coração e a vasculatura, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial periférica, insuficiência cardíaca e valvopatias. Entre os fatores de risco bem estabelecidos para essas doenças, destacam-se a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial e o diabetes *mellitus*, condições intimamente associadas ao estresse oxidativo e à ativação de processos inflamatórios (Cervantes *et al.*, 2017; Steven *et al.*, 2019).

As espécies reativas de oxigênio desempenham papel duplo no organismo, atuando tanto como mediadores fisiológicos na sinalização celular quanto como agentes deletérios quando presentes em excesso. Essas moléculas podem ser geradas como subprodutos do metabolismo mitocondrial ou produzidas de forma controlada por enzimas específicas (Guo *et al.*, 2023; Aranda-Rivera *et al.*, 2022). Em condições fisiológicas, a produção de EROs contribui para a manutenção da homeostase e para a regulação de funções celulares essenciais. Contudo, em situações patológicas, como na aterosclerose e na hipertensão arterial, a produção exacerbada dessas espécies excede a capacidade antioxidante endógena, culminando em dano oxidativo e morte celular (Batty *et al.*, 2022; Sharifi-Rad *et al.*, 2020).

O estresse oxidativo (EO) caracteriza-se pelo desequilíbrio entre a produção de agentes oxidantes e a capacidade antioxidante, favorecendo o estado pró-oxidativo (Sharifi-Rad *et al.*, 2020; Birben *et al.*, 2012). Esse quadro pode desencadear peroxidação lipídica, comprometimento da integridade das membranas celulares e ativação de proteases, nucleases e proteínas cinases (Kaczmarek *et al.*, 2023; Dubois-Deruy *et al.*, 2020). No sistema vascular, o acúmulo de EROs afeta diretamente a liberação de mediadores que regulam o tônus vascular, promovendo lesão endotelial, proliferação de células musculares lisas e remodelamento

estrutural da parede vascular (Sena *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2018).

A regulação do tônus vascular é determinante para a manutenção da saúde cardiovascular, sendo o endotélio elemento central nesse processo. O EO é um fator-chave na gênese da disfunção endotelial, na medida em que compromete a produção e liberação de fatores vasoprotetores e vasodilatadores, favorecendo a predominância de mediadores vasoconstritores. Ademais, o EO pode amplificar processos inflamatórios e de lesão vascular por meio da ativação de fatores de transcrição, aumento da expressão de moléculas de adesão e estímulo à síntese de quimiocinas (Gallo *et al.*, 2022; Higashi, 2022; Scioli *et al.*, 2020).

Evidências científicas crescentes indicam que compostos antioxidantes de origem vegetal possuem potencial adjuvante no manejo das DCV. Sua utilização, seja com finalidade preventiva ou terapêutica, representa estratégia complementar para a melhora da função cardiovascular e a redução de eventos adversos (Cammisotto *et al.*, 2021; Zuraini *et al.*, 2021; Aguayo-Morales *et al.*, 2024). Contudo, é imprescindível a realização de estudos clínicos robustos que confirmem sua eficácia em humanos, investigando também aspectos como biodisponibilidade, metabolismo, interações medicamentosas e perfil de segurança (Shaito *et al.*, 2020; Chang *et al.*, 2020; Iqbal *et al.*, 2023).

O bacurizeiro (*Platonia insignis* Mart.), espécie arbórea típica do bioma Cerrado e pertencente à família *Clusiaceae* (Souza *et al.*, 2013; Souza *et al.*, 2017; Garcia *et al.*, 2024), é amplamente empregado na medicina popular para o tratamento de diarreia (Shanley, Medina, 2005; Agra *et al.*, 2007), cicatrização de feridas e manejo de afecções cutâneas (Shanley, Medina, 2005; Costa Júnior *et al.*, 2011; Moraes, Gutjohr, 2012).

Estudos farmacológicos apontam um amplo espectro de atividades biológicas atribuídas a seus extratos e derivados, incluindo efeitos anti-inflamatórios (Santos Jr. *et al.*, 2010; Sousa *et al.*, 2009), cicatrizantes (Santos Jr. *et al.*, 2010), anticonvulsivantes (Silva *et al.*, 2014), antileishmania (Coêlho *et al.*, 2018), imunomoduladores (Bezerra *et al.*, 2020), hipotensores (Mendes *et al.*, 2014), cardioprotetores (Lima *et al.*, 2021; Osório *et al.*, 2020), vasorrelaxantes (Arcanjo *et al.*, 2014) e antioxidantes (do Nascimento Cavalcante *et al.*, 2020; Ribeiro *et al.*, 2021; Pinheiro *et al.*, 2022; Lindoso *et al.*, 2022; Coêlho *et al.*, 2023;), entre outras propriedades.

Nesse contexto, torna-se pertinente a investigação do potencial terapêutico da manteiga industrializada das sementes de bacuri (MIB) na modulação do estresse oxidativo e de suas repercussões no sistema cardiovascular, visando contribuir para estratégias de prevenção e promoção da saúde.

4.2 Materiais e métodos

4.2.1 Obtenção da manteiga de *P. insignis* (MIB)

A manteiga industrializada das sementes do bacuri (MIB) foi obtida comercialmente pela empresa Amazon Oil Indústria e Comércio Ltda. (Ananindeua, PA, Brasil), produtora da manteiga no Brasil, sob o lote AMO081005/2015, tendo caracterização química sido realizada em parceria com o Laboratório de Geoquímica Orgânica (LAGO) da UFPI, em colaboração com a Prof.^a Dr.^a Antônia Maria das Graças Lopes Citó. Segundo Lustosa (2012) e Coelho (2021), a MIB é rica em ácidos graxos, destacando-se os ácidos palmítico (C16:1) e oleico (C18:1), além de considerável conteúdo de tocoferol e constituintes terpênicos.

4.2.2 Animais

Foram utilizadas ratas Wistar fêmeas (*Rattus norvegicus*), provenientes do Biotério Setorial de Experimentação, localizado no Núcleo de Tecnologia Farmacêutica (NTF) da Universidade Federal do Piauí. Os animais foram mantidos durante todo o período de estudo em condições controladas de iluminação (ciclo 12 h claro/escuro) e temperatura ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$), com livre acesso à alimentação, recebendo água ou solução alcoólica conforme o grupo experimental. Os procedimentos realizados estão de acordo com as normas internacionais preconizadas pela OECD e ocorreram com aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Piauí, Brasil (Parecer n.º 457/18).

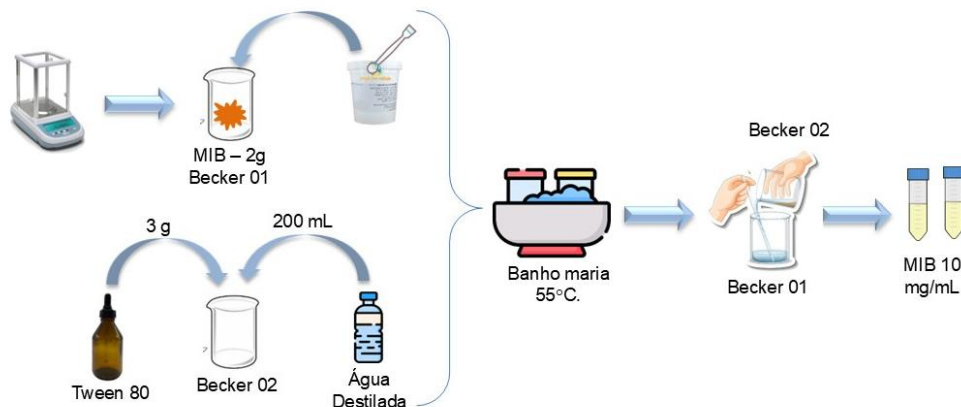
4.2.3 Preparo das soluções

4.2.3.1 Solução da manteiga industrializada do bacuri (MIB)

Com auxílio de uma espátula e de uma balança analítica, pesou-se 2 g da MIB em um *becker* (01). Posteriormente, pipetou-se 3 g de Tween 80 em um segundo *becker* (02) e adicionou-se 200 mL de água destilada junto ao Tween 80. Ambos os recipientes foram vedados com plástico filme e levados ao banho-maria a 55°C . Após a completa dissolução da MIB e do Tween 80 na água, verteu-se o conteúdo do *becker* 02 dentro do *becker* 01 e com auxílio de um bastão de vidro agitou-se a solução até a obtenção de uma mistura homogênea, com

concentração final de 10 mg/mL. Em seguida, o volume final da solução foi distribuído em tubos Falcon de 50 mL, devidamente identificados.

Figura 15 – Representação esquemática do preparo da solução da manteiga industrializada do bacuri



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

4.2.3.2 Solução de N-Acetilcisteína 200 mg/kg

Com auxílio de uma espátula e de um *becker*, pesou-se 1g de NAC, que foi diluído em 10 mL de água destilada, obtendo-se uma solução com concentração final de 100 mg/mL. Posteriormente, os animais correspondentes ao grupo 5 (G5) foram pesados, e o volume a ser administrado individualmente foi calculado com o auxílio da seguinte fórmula:

$$[\text{Peso do Animal (Kg)} \times 200 \text{ mg/kg}] / 100 \text{ mg/mL}.$$

4.2.4 Delineamento experimental

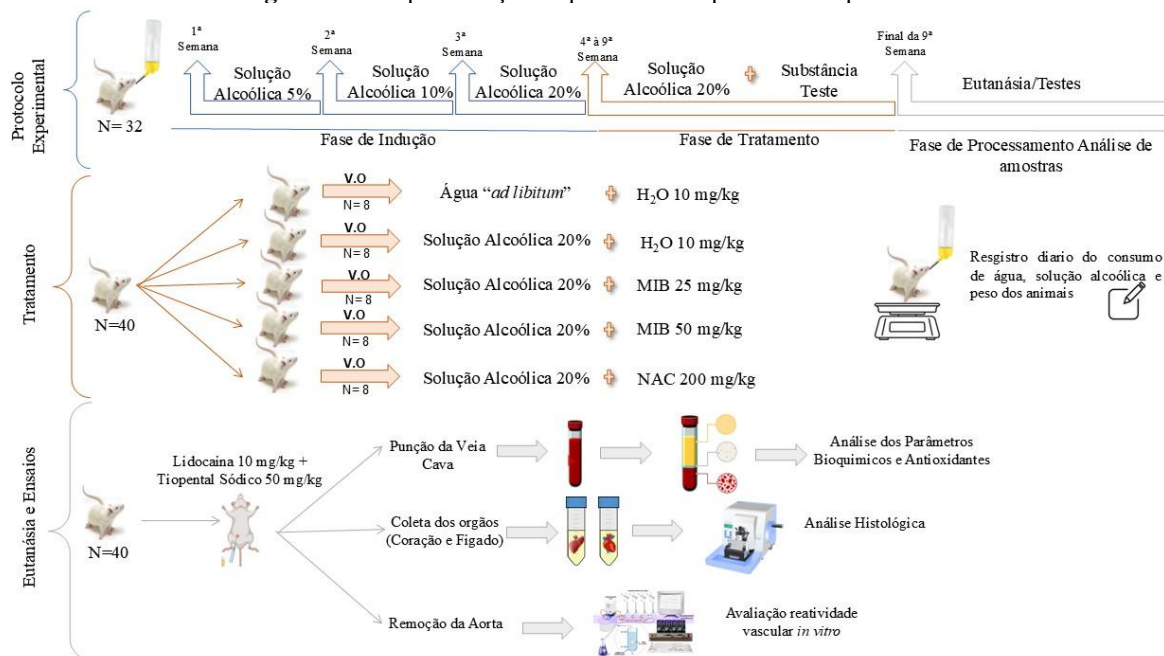
Foram utilizadas ratas Wistar, distribuídas aleatoriamente em cinco grupos ($n = 8$ por grupo): Controle (G1), Etanol 20% (G2), Etanol 20% + MIB 25 mg/kg (G3), Etanol 20% + MIB 50 mg/kg (G4) e Etanol 20% + N-acetilcisteína (NAC) 200 mg/kg (G5).

Os animais do grupo controle (G1) receberam água *ad libitum* durante todo o experimento. Os demais grupos receberam solução alcoólica 20% como substituto da água potável, iniciando com uma fase de adaptação progressiva: 5% de etanol na primeira semana, 10% na segunda semana e 20% na terceira semana. Ao término do período de adaptação, foi iniciado o protocolo experimental, com duração de seis semanas, conforme descrito por Tirapelli (2008) e Passaglia *et al.* (2015).

Durante o período experimental, os animais dos grupos G1 e G2 receberam, por gavagem, água destilada diariamente. Os grupos G3, G4 e G5 receberam, também por gavagem,

MIB 25 mg/kg, MIB 50 mg/kg e NAC 200 mg/kg, respectivamente. O consumo hídrico e/ou alcoólico, bem como o peso corporal, foi monitorado diariamente (Figura 16).

Figura 16 – Representação esquemática do protocolo experimental



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

As doses de MIB utilizadas neste estudo (25 e 50 mg/kg) foram selecionadas com base em trabalhos prévios que investigaram os efeitos farmacológicos da manteiga de sementes de *Platonia insignis* Mart. em diferentes modelos experimentais. Silva (2019) demonstrou que a administração da manteiga em modelos de hipertensão induzida por L-NAME em ratas promoveu efeitos benéficos sobre o perfil antioxidante e a reatividade vascular em faixas de dose compatíveis às adotadas neste estudo, sem induzir sinais de toxicidade significativa. De modo semelhante, Lima (2017) avaliou os efeitos da manteiga em hamsters submetidos à hipercolesterolemia induzida por dieta, observando melhora em parâmetros metabólicos relevantes, utilizando doses comparáveis às aqui propostas.

Nesse contexto, a dose de 25 mg/kg foi definida como concentração mínima eficaz, permitindo avaliar a atividade biológica da MIB em nível submáximo. Por sua vez, a dose de 50 mg/kg foi estabelecida como concentração superior dentro da faixa de segurança relatada, possibilitando a análise de potenciais efeitos dose-dependentes. Dessa forma, a escolha das doses de 25 e 50 mg/kg assegura consistência metodológica, comparabilidade com estudos prévios e maior robustez na interpretação dos resultados obtidos.

4.2.5 Coleta de amostras biológicas e processamento de tecidos

Ao final do período experimental, os animais foram anestesiados com lidocaína (10 mg/kg) associada a tiopental sódico (50 mg/kg). Em seguida, procedeu-se à punção da veia cava para coleta de amostras sanguíneas. O sangue foi centrifugado a 3.500 rpm, por 10 minutos, para obtenção de plasma e eritrócitos. As amostras foram utilizadas para determinação de parâmetros bioquímicos (glicose, ALT, AST, proteínas totais, triglicerídeos, colesterol total, HDL-c, LDL-c e VLDL-c) e biomarcadores antioxidantes (MDA, MPO, GSH e CAT). Os ensaios bioquímicos foram realizados em analisador automático LABTEST® Pleno utilizando kits comerciais do fabricante (Labtest, Lagoa Santa, MG, Brasil).

Posteriormente, fígado e coração foram coletados por laparotomia, fixados em paraformaldeído tamponado a 4% e encaminhados ao Laboratório de Histologia da Faculdade de Medicina da UnB para processamento histológico. A porção torácica da aorta foi retirada para avaliação da reatividade vascular *ex vivo*.

4.2.6 Avaliação da atividade vasorrelaxante *ex vivo* da MIB em anéis de aorta

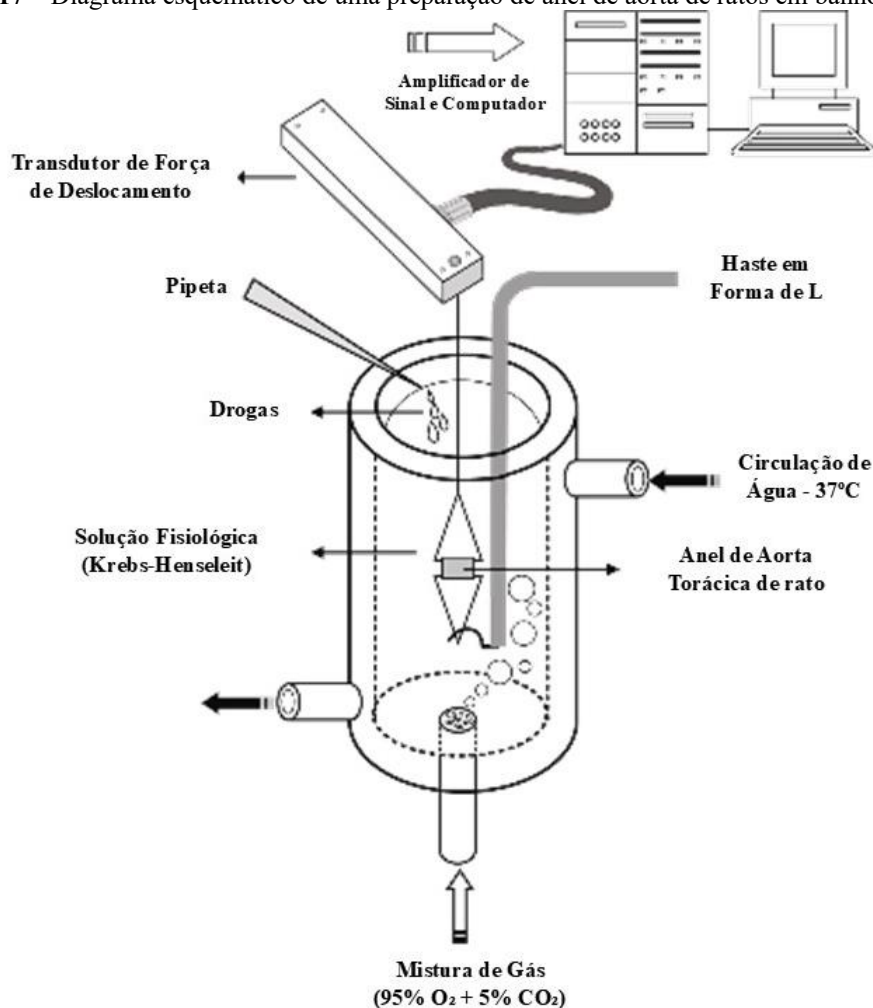
4.2.6.1 Preparações de anéis de artéria aorta

Após o procedimento de eutanásia, a porção torácica da artéria aorta foi cuidadosamente dissecada por meio de incisão na linha média toracoabdominal. O tecido perivascular foi completamente removido, e a aorta foi seccionada em quatro segmentos anelares, com aproximadamente 4 mm de comprimento cada. Os anéis foram acondicionados em cubas de órgão isolado (10 mL) contendo solução de Krebs (composição em mM: NaCl [118], KCl [4,6], $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [2,5], $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [5,7], NaHCO_3 [25], $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [1,1] e D-glicose [11]), mantidos sob tensão basal de 1,0 g, à temperatura de 37 °C, e continuamente aerados com uma mistura gasosa composta por CO₂ 5%, O₂ 21% e N₂ 74% (Arcanjo *et al.*, 2014).

Os anéis foram suspensos por fios de algodão e acoplados a transdutores de força conectados a um sistema de aquisição de dados (AQCAD 2.3.8, AVS Projetos, SP, Brasil) para registro das respostas isométricas (Figura 17). As preparações foram submetidas a um período de estabilização de 60 minutos, mantendo-se a tensão de repouso em 1 g. Nesse intervalo, a solução de Krebs foi renovada a cada 15 minutos, a fim de evitar interferências de metabólitos acumulados. A integridade funcional do endotélio foi confirmada por meio da indução de vasorrelaxamento $\geq 70\%$ após administração de acetilcolina (10^{-6} M) sobre contração prévia

induzida por fenilefrina (3×10^{-7} M) (Arcanjo *et al.*, 2014).

Figura 17 – Diagrama esquemático de uma preparação de anel de aorta de ratos em banho de órgãos



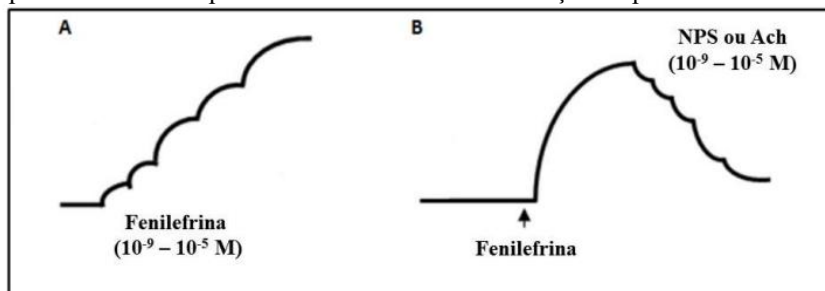
Fonte: Adaptado de Yildiz; Seyrek; Gul, 2013.

4.2.6.2 Avaliação da reatividade vascular *ex vivo* à fenilefrina, acetilcolina e ao nitroprussiato de sódio

Após a verificação da integridade endotelial, os anéis foram lavados três vezes com solução de Krebs para retorno à tensão basal. Em seguida, os segmentos aórticos foram submetidos aos protocolos experimentais estabelecidos, com o objetivo de investigar os efeitos do tratamento agudo com MIB, em diferentes doses, sobre a reatividade vascular.

Após 60 minutos de estabilização, as preparações foram pré-contráidas com fenilefrina (1 μ M), e curvas concentração–resposta (10^{-9} a 10^{-5} M) foram obtidas para acetilcolina (ACh), visando avaliar o relaxamento dependente do endotélio, e para nitroprussiato de sódio (NPS), para avaliar o relaxamento independente do endotélio (Figura 18). As respostas para cada concentração foram expressas como percentual da contração máxima induzida pela fenilefrina.

Figura 18 – A) Esquema representativo da resposta vascular à curva concentração-resposta à PE; B) Esquema representativo da resposta vascular à curva concentração-resposta à Ach ou NPS



Fonte: Modificado de Peçanha, 2009.

4.2.7 Avaliação da atividade antioxidante da MIB

4.2.7.1 Efeito da MIB sobre a atividade plasmática da mieloperoxidase (MPO)

A determinação da atividade da mieloperoxidase (MPO) foi baseada na taxa de formação do produto de oxidação da *o*-dianisidina na presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), conforme descrito por Bradley *et al.* (1982). O monitoramento foi realizado por meio da variação da absorbância a 450 nm. Para o ensaio, foram pipetados 10 μL de plasma em 200 μL da solução de leitura, composta por 27 mL de água destilada, 3 mL de tampão fosfato (pH 6,0), 15 mL de H_2O_2 a 1% e 5 mg de *o*-dianisidina.

A reação foi conduzida em microplaca, e o acompanhamento da formação do produto oxidado foi efetuado em espectrofotômetro (BIOSPECTRO, modelo SP-220), registrando-se a absorbância no tempo zero e após 1 minuto. A atividade enzimática da MPO foi calculada com base na velocidade máxima da reação, expressa em unidades de MPO por microlitro (U MPO/ μL) de amostra. Considerou-se como uma unidade de MPO a quantidade de enzima capaz de catalisar a oxidação correspondente a 1 μmol de H_2O_2 .

4.2.7.2 Determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A quantificação das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi originalmente descrita por Kwon e Watts (1964) e constitui um dos métodos mais utilizados para avaliação da peroxidação lipídica. O método objetiva determinar o dialdeído malônico (MDA) gerado durante a peroxidação lipídica. O MDA reage em meio ácido aquecido com o ácido tiobarbitúrico (TBA), formando um complexo de coloração rosa. Este composto, após extração com solvente orgânico (*n*-butanol), tem sua concentração determinada espectrofotometricamente e expressa como TBARS. A técnica é de fácil execução, baixo custo

e aplicável em diferentes matrizes biológicas para estimativa da peroxidação lipídica.

Para a determinação de TBARS, utilizou-se o protocolo de Ohkawa, Ohishi e Yagi (1979) com adaptações. Foram adicionados 0,2 mL de plasma a 0,35 mL de ácido acético a 20% (pH 3,5) e 0,6 mL de ácido tiobarbitúrico 0,5%. A mistura foi homogeneizada em vortex e incubada em banho-maria por 45 minutos a 100°C, seguida de resfriamento em banho de gelo durante 15 min. Posteriormente, adicionou-se 0,05 mL de dodecil sulfato de sódio (SDS) 8,1%, agitou-se e centrifugou-se a 12000 rpm por 15 min a 25°C. A fase orgânica superior foi coletada e analisada espectrofotometricamente a 510, 532 e 560 nm. Os resultados foram expressos em nmol de equivalentes de MDA por mL de plasma.

4.2.7.3 Determinação da concentração de grupos sulfídricos não protéicos (glutathiona – GSH) nos eritrócitos

A determinação de GSH foi realizada de forma indireta pelo método do ácido ditionitrobenzóico (DTNB), conforme descrito por Beutler *et al.*, (1963). Para preparação do hemolisado, 200 µL de sangue contendo Na₂EDTA foram homogeneizados em 1,8 mL de água destilada. Em seguida, adicionaram-se 3 mL de solução precipitante (1,67 g de ácido metafosfórico glacial, 0,20 g de EDTA e 30,0 g de NaCl em 100 mL de água purificada) e o material permaneceu em repouso por 5 minutos.

A partir do sobrenadante, 200 µL foram misturados a 800 µL de tampão fosfato (Na₂HPO₄, pH 8,0) e transferidos para cubetas de leitura espectrofotométrica. Depois, adicionaram-se 100 µL de DTNB e a absorbância foi medida em até 30 segundos a 412 nm. A concentração de GSH reduzida foi calculada a partir da leitura obtida.

4.2.7.4 Efeito da MIB sobre a atividade da Catalase (CAT) nos eritrócitos

Para avaliação da atividade da CAT, 100 µL do hemolisado foram diluídos em 900 µL de tampão fosfato (pH 7,4), obtendo-se uma diluição final de 1:20. Logo após, 1 µL dessa solução foi adicionado ao meio reacional contendo tampão fosfato 50 mM (pH 7,0) e H₂O₂ 10 mM.

A atividade catalítica da CAT foi monitorada pela taxa de decomposição do H₂O₂, observada como diminuição da absorbância a 240 nm ao longo de 15 segundos. A velocidade da reação foi calculada utilizando o coeficiente de extinção molar do H₂O₂, e os resultados

foram expressos em nmol de CAT por mg de hemoglobina (Hb).

4.2.7.5 Dosagem de hemoglobina no hemolisado

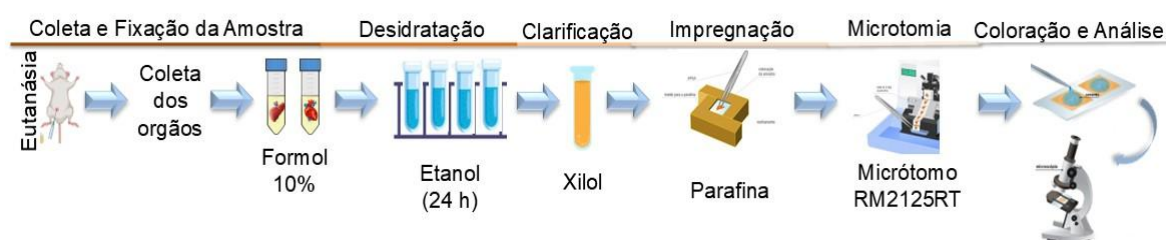
A determinação da concentração de Hb foi realizada para padronizar os valores finais de GSH e CAT. O método empregado foi o de Drabkin, no qual 100 μL do hemolisado (1:20) foram misturados a 2 mL do reagente de Drabkin. A formação de cianometemoglobina foi monitorada espectrofotometricamente a 540 nm, considerando-se coeficiente de extinção molar de $11,5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

4.2.8 Análise histopatológica

A análise histopatológica foi conduzida em colaboração com o Prof. Dr. Amílcar Sabino Damazo, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB). As amostras previamente fixadas em formalina foram processadas segundo protocolos histológicos convencionais, incluindo etapas de desidratação, clarificação e inclusão em parafina. Os blocos obtidos foram seccionados em lâminas de 5 μm e submetidos aos procedimentos rotineiros de preparo para coloração, conforme ilustrado na Figura 19. As secções foram coradas com hematoxilina-eosina para avaliação de esteatose, inflamação e lesões hepatocelulares e cardíacas, e com tricrômico de Gomori para identificação de fibras colágenas.

A análise microscópica foi realizada utilizando um microscópio óptico (*Olympus BX61*) acoplado a uma câmera digital (*Olympus DP71*). A avaliação histopatológica foi conduzida por meio de escores semi-quantitativos, seguindo critérios descritos por Altamirano *et al.* (2014) e Sun *et al.* (2001).

Figura 19 – Representação esquemática das etapas da análise histopatológica



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

4.2.9 Análise estatística

Os dados obtidos nos ensaios farmacológicos foram analisados utilizando-se testes estatísticos apropriados para avaliar diferenças intra e intergrupos. A análise da reatividade vascular foi realizada por meio de regressão não linear, utilizando o software GraphPad Prism, versão 10. Inicialmente, todas as variáveis foram submetidas ao teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*. Para dados com distribuição normal ($p > 0,05$), aplicou-se *One-way* ANOVA, seguido dos pós-testes de *Dunn*, conforme necessidade comparativa. Quando os dados não atenderam ao pressuposto de normalidade, utilizou-se o teste de *Kruskal-Wallis*, seguido do pós-teste de *Dunn*.

Para análises envolvendo medidas repetidas ao longo do tempo, empregou-se ANOVA de dois fatores (*Two-way*), com pós-teste de *Sidak*. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM), garantindo representação adequada da variabilidade e confiabilidade dos dados experimentais.

4.3 Resultados e Discussão

4.3.1 Avaliação bioquímica

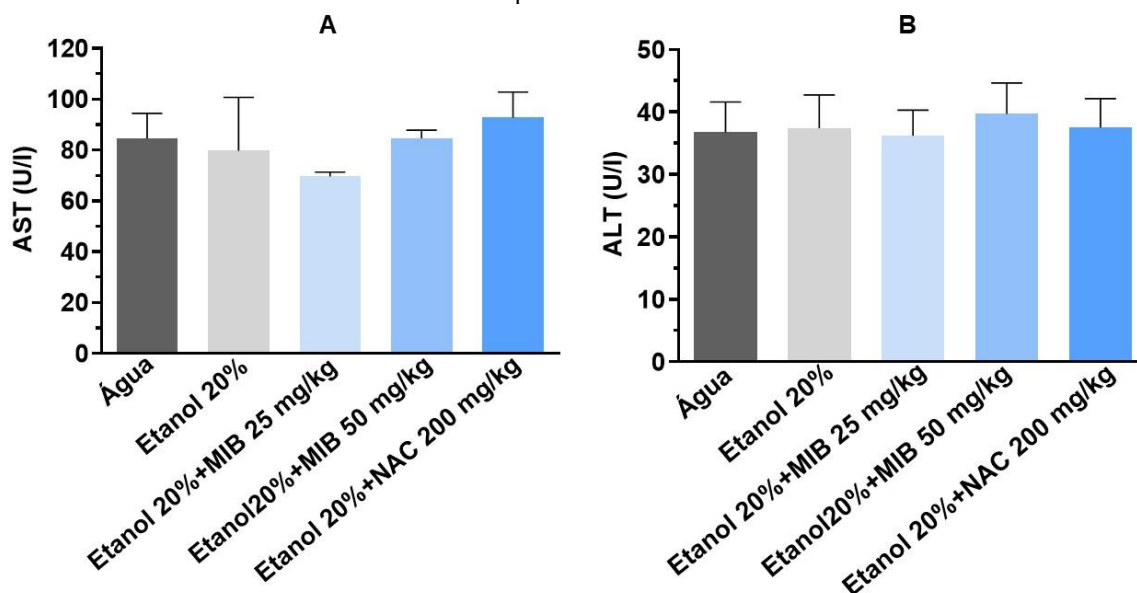
Os parâmetros bioquímicos constituem ferramentas amplamente empregadas como indicadores do comportamento fisiológico em resposta a variações endógenas, além de atuarem como biomarcadores de diagnóstico. Alterações nesses índices sugerem possíveis lesões em órgãos ou tecidos, bem como perturbações no ambiente ao qual os organismos estão expostos (Shahsavani, 2010). Clinicamente, esses parâmetros permitem a avaliação das funções cardíaca, hepática e renal, além de refletirem alterações no equilíbrio hídrico, eletrolítico e mineral (Bergonso, 2007).

Entre os testes empregados para a avaliação hepática destacam-se as dosagens de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e proteínas totais (PT). A ALT apresenta-se em elevada concentração nos hepatócitos, localizando-se no citoplasma, embora também seja detectada em rins, coração e musculatura esquelética. A AST, por sua vez, localiza-se predominantemente na mitocôndria, sendo identificada em diferentes órgãos e tecidos, como coração, fígado, músculo esquelético, cérebro, pâncreas e eritrócitos. Essa enzima apresenta-se frequentemente aumentada em doenças inflamatórias e degenerativas da musculatura esquelética, como também em cardiomiopatias (Ndrepepa, 2021; Han *et al.*, 2023).

Nos resultados obtidos (Gráfico 7), não foram observadas diferenças estatisticamente

significativas na atividade das aminotransferases entre os grupos tratados e controle. Esses achados corroboram os resultados previamente descritos por Silva *et al.* (2019) e Lima *et al.* (2021), sugerindo ausência de hepatotoxicidade no protocolo terapêutico adotado.

Gráfico 7 – Avaliação dos parâmetros séricos das aminotransferases em ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral



Os valores representam a média $\pm$ EPM. One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett ($p < 0,05$ vs Etanol 20%)

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

As proteínas totais, essenciais à estrutura e ao funcionamento celular, estão presentes em todas as células (Cao, 2023). A quantificação sérica das PT e de suas frações é de relevância clínica, uma vez que a concentração plasmática dessas proteínas mantém a pressão coloidosmótica. Reduções severas em seus níveis, como ocorre em casos de proteinúria grave, resultam em diminuição do conteúdo proteico sanguíneo, com consequente retenção de líquidos e formação de edemas. Além disso, alterações na concentração de PT podem estar associadas a processos inflamatórios, parasitários e metabólicos (Silveira, 1988). No presente estudo (Gráfico 8A), não foram registradas diferenças significativas ($p < 0,05$) nos níveis séricos de PT entre os grupos avaliados.

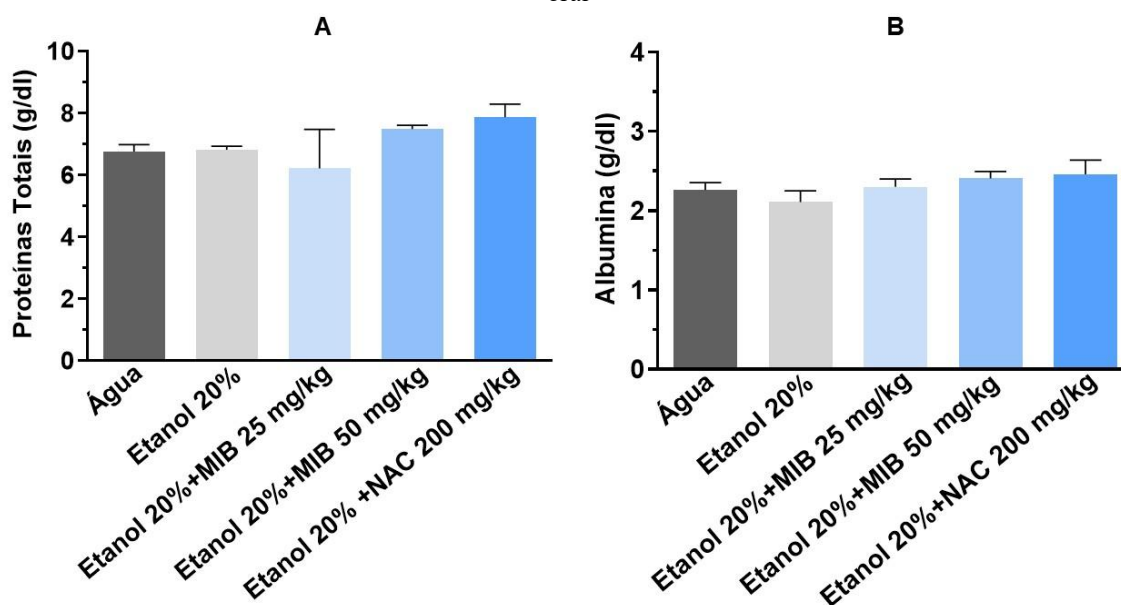
A albumina sérica humana, produzida pelo fígado, é a proteína plasmática mais abundante no organismo, desempenhando principalmente o papel de manter a osmolaridade coloidal e regular o volume plasmático. Ela se liga de forma reversível a diversas moléculas, como medicamentos, íons metálicos e múltiplos mediadores inflamatórios, influenciando processos de inflamação sistêmica, respostas imunológicas, capacidade antioxidante e funcionamento das células endoteliais. Por essas funções, a albumina constitui um parâmetro valioso no monitoramento de pacientes críticos, especialmente em situações de choque,

hipovolemia, queimaduras extensas e hemorragias (Fanali *et al.*, 2012; Roche *et al.*, 2008).

No contexto das doenças cardiovasculares, evidências recentes indicam que concentrações séricas reduzidas de albumina estão associadas a piores desfechos clínicos, incluindo maior incidência de eventos adversos em pacientes com doença arterial coronariana, bem como elevação do risco de mortalidade cardiovascular e de hospitalização por insuficiência cardíaca. Esses efeitos deletérios parecem decorrer de mecanismos inter-relacionados, tais como o aumento do estresse oxidativo, a intensificação da inflamação sistêmica e a maior agregação plaquetária. Nesse contexto, a hipoalbuminemia tem sido amplamente reconhecida como um marcador prognóstico independente, associado ao desenvolvimento, à progressão e ao agravamento das DCV (Arques, 2020; Chien *et al.*, 2017).

Neste estudo (Gráfico 8B), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) nas concentrações séricas de albumina entre os grupos experimentais analisados.

Gráfico 8 – Avaliação dos parâmetros bioquímicos séricos em ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral



Os valores representam a média $\pm$ EPM. A) Teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-hoc de Dunn ($p < 0,05$ vs Etanol 20%); B) One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett ($p < 0,05$ vs Etanol 20%)

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Os resultados obtidos indicam que os níveis séricos de proteínas totais e albumina permaneceram estatisticamente inalterados entre os grupos experimentais, evidenciando que o protocolo terapêutico não afetou a homeostase proteica ou a função hepática. Considerando o papel das proteínas plasmáticas, especialmente da albumina, na manutenção da pressão coloidosmótica, na capacidade antioxidante e na modulação de processos inflamatórios, a

estabilidade desses parâmetros sugere que o tratamento não induziu efeitos adversos que pudessem agravar fatores de risco associados às doenças cardiovasculares, corroborando a segurança do uso do agente estudado neste contexto fisiopatológico.

Os lipídios constituem componentes essenciais da membrana celular e participam ativamente de múltiplos processos biológicos. Alterações em seus níveis podem ocorrer em decorrência de condições fisiológicas ou patológicas, sendo considerados potenciais biomarcadores sensíveis. Entre os parâmetros mais relevantes, destacam-se o colesterol e os triglicerídeos, comumente avaliados em análises bioquímicas de rotina, os quais podem ser facilmente quantificados em amostras de soro, plasma ou células por meio de kits enzimáticos associados à detecção espectrofotométrica (Perera *et al.*, 2022).

Além desses, as lipoproteínas exercem papel crucial no metabolismo lipídico, uma vez que variações em suas concentrações refletem alterações na síntese, no transporte e na depuração de partículas lipídicas (Wulff; Nordestgaard, 2023). Dentre os distúrbios lipídicos, a hiperlipoproteinemia apresenta maior relevância clínica, por estar diretamente associada ao desenvolvimento da aterosclerose e de doenças cardiovasculares correlatas (FERENCE *et al.*, 2017; Soppert *et al.*, 2020).

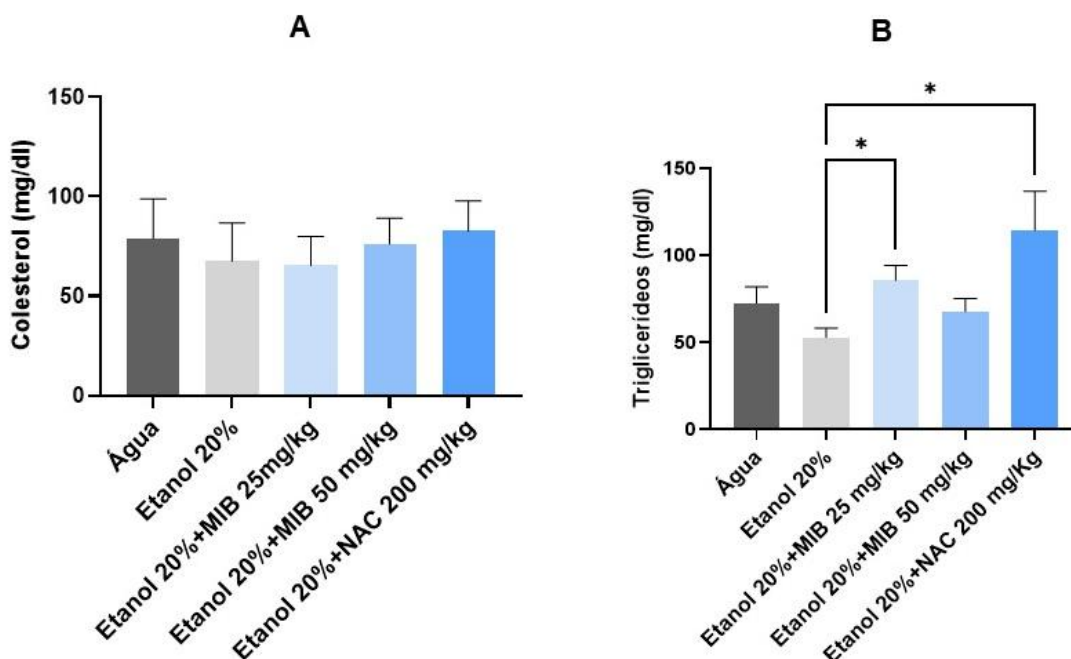
Na avaliação do perfil lipídico, colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e lipoproteínas (HDL, LDL e VLDL), verificou-se um comportamento inverso ao esperado do ponto de vista protetor. As análises revelaram que MIB 25 mg/kg e NAC 200 mg/kg promoveram aumento significativo ($p < 0,05$) dos triglicerídeos (Gráfico 9B) e do VLDL (Gráfico 10C) em relação ao grupo Etanol 20%, indicando potencial intensificação da dislipidemia induzida pelo etanol. Também observou-se que a NAC 200 mg/kg elevou o índice aterogênico (Gráfico 11B), reforçando uma possível repercussão metabólica indesejada, apesar de seus efeitos benéficos observados em outros parâmetros oxidativos.

O excesso de carboidratos e lipídios na dieta resulta na síntese hepática de triglicerídeos, que são empacotados em partículas de VLDL e liberados na circulação para armazenamento ou utilização energética pela via da β -oxidação mitocondrial e peroxissomal (Alvez-Bezerra, Cohen, 2017; Zhang *et al.*, 2022). A redução da atividade da lipoproteína lipase (LPL), responsável pela hidrólise dos triglicerídeos, ou o aumento da síntese de VLDL, favorecem o acúmulo plasmático de TG, caracterizando a hipertrigliceridemia (Packard *et al.*, 2020; Wieczorek *et al.*, 2021).

A ingestão de álcool associada a alimentos ricos em gordura intensifica esse quadro, devido à inibição aguda da LPL. Além disso, o consumo crônico de etanol estimula a síntese

hepática de grandes partículas de VLDL (Bessembinders *et al.*, 2011). Nesse sentido, a exposição aguda ao etanol modifica o metabolismo hepático lipídico, levando à esteatose simples, enquanto o consumo crônico pode evoluir para esteato-hepatite, fibrose, cirrose e insuficiência hepática.

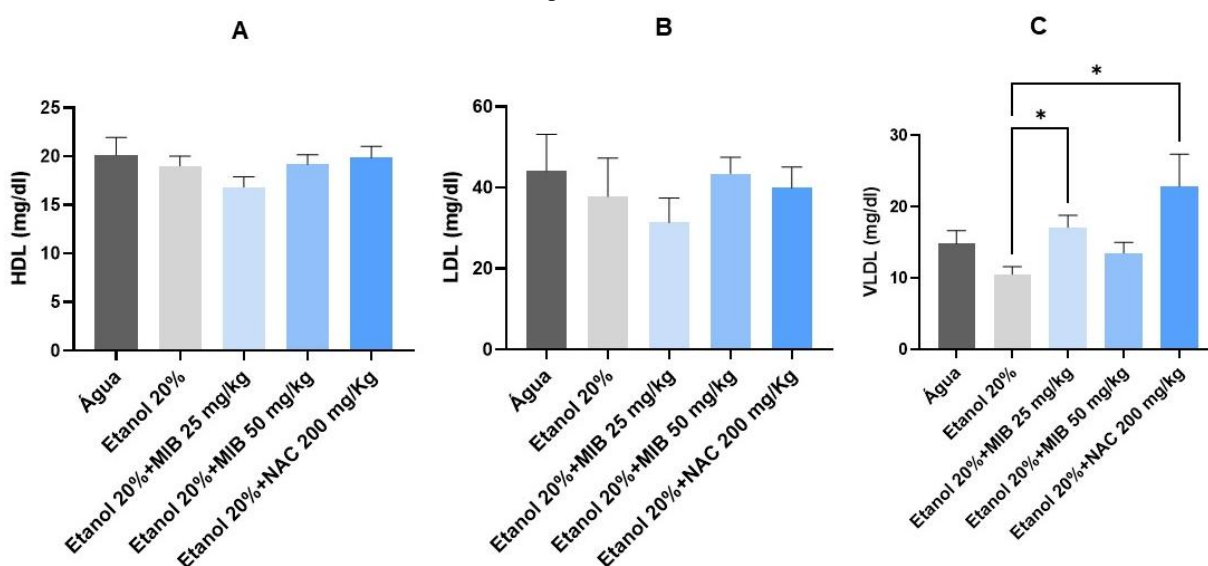
Gráfico 9 – Índice de colesterol total e triglicerídeos das ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral



Os valores representam a média $\pm$ EPM. A) One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett (* $p < 0,05$ vs Etanol 20%); B) Teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-hoc de Dunn ($p < 0,05$ vs Etanol 20%)

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

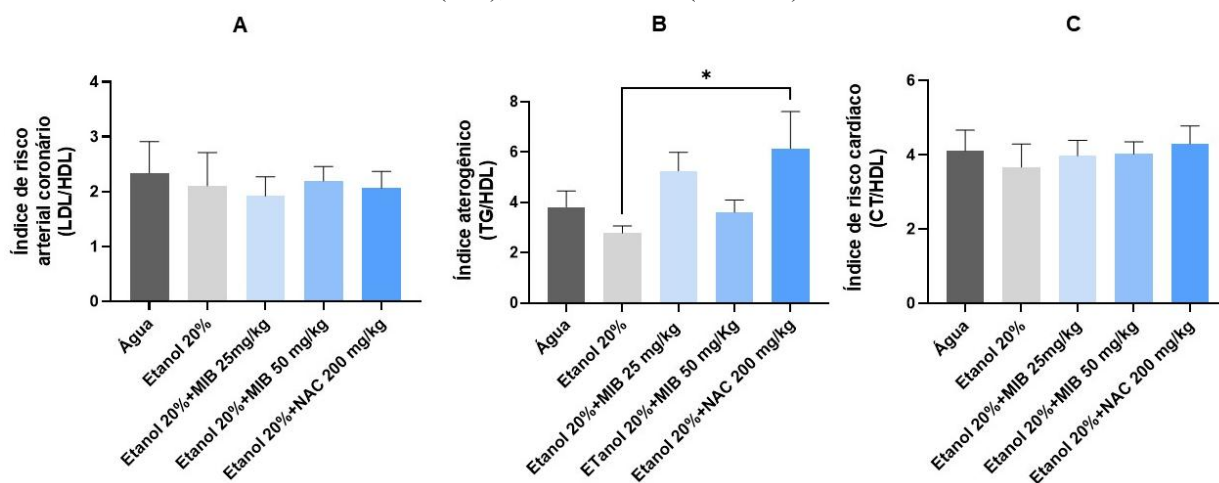
Gráfico 10 – Quantidade de lipoproteínas plasmáticas no sangue das ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral



Os valores representam a média $\pm$ EPM. A e B) One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett ($p < 0,05$ vs Etanol 20%); C) Teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-hoc de Dunn (* $p < 0,05$ vs Etanol 20%)

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Gráfico 11 – Efeitos do tratamento da MIB (25 ou 50 mg/kg/dia) sobre o índice aterogênico (IA), índice de risco arterial coronariano (IRC), e risco cardíaco (CT/HDL) em ratas Wistar fêmeas



Os valores representam a média $\pm$ EPM. A) Teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-hoc de Dunn ($p < 0,05$ vs Etanol 20%); B e C) One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett ($*p < 0,05$ vs Etanol 20%)

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

A progressão da Doença Hepática Alcoólica (ALD) associa-se à disfunção metabólica lipídica, estresse oxidativo, ativação inflamatória e resistência à insulina (Osna *et al.*, 2017; You, Arteel, 2019; Jeon, Carr, 2020; Seitz *et al.*, 2023). O aumento dos níveis plasmáticos de TG e VLDL é reconhecido como um marcador de risco para doenças cardiovasculares, por mecanismos de disfunção endotelial, ativação de citocinas pró-inflamatórias e favorecimento do processo aterogênico (Faludi *et al.*, 2017; Peng *et al.*, 2017; Alfaddagh *et al.*, 2020).

Considerando que a manteiga do bacuri apresenta elevada concentração de ácidos graxos, o consumo de etanol nos animais tratados com a dose de 25 mg/kg potencializou a síntese de VLDL, ocasionando hipertrigliceridemia. Presume-se, portanto, que a proporção de substâncias bioativas antioxidantes nessa dosagem seja inferior ao conteúdo lipídico total, uma vez que esse efeito não foi reproduzido no grupo tratado com a dose de 50 mg/kg.

A NAC, originalmente introduzida como antídoto contra intoxicação por paracetamol (Bateman; Dear, 2019), demonstrou posteriormente capacidade de restaurar os níveis de glutathione nos hepatócitos, além de exercer efeito modulador sobre citocinas inflamatórias e eliminar espécies oxidantes de forma direta e indireta (Yi *et al.*, 2016; Raghu *et al.*, 2021). Estudos também sugerem seu efeito benéfico na redução da glicemia, do colesterol, de frações lipoproteicas e dos triglicerídeos (Korou *et al.*, 2010; Kaga, 2017; Kaga *et al.*, 2018; Schuurman *et al.*, 2022). Esses efeitos são, em parte, mediados pelo aumento da atividade da LPL, que promove a depuração de lipídios associados ao VLDL (Ayyasamy; Leelavinothan, 2016).

No presente estudo, a administração crônica de NAC em ratas que ingeriram solução alcoólica a 20% resultou em um incremento paradoxal nos níveis plasmáticos de TG, VLDL e

no índice aterogênico. Esses achados, à primeira vista contraditórios, podem ser explicados por uma combinação de efeitos redox e metabólicos observados em estudos prévios.

O estudo de Wang *et al.* (2006) demonstrou que a NAC possui um efeito duplo no fígado exposto ao etanol: quando administrada antes da exposição ao álcool, protege contra a toxicidade oxidativa; no entanto, sua administração após a ingestão de etanol pode, em determinadas condições, potencializar o dano hepático. Este efeito sugere que a reposição de cisteína e GSH pela NAC nem sempre é benéfica, sendo modulada pelo estado redox e pelo momento da administração.

De acordo com Okuno *et al.* (2018), o aumento de ERO suprime a via lipogênica mediada por SREBF1/SREBP-1c, reduzindo a expressão de genes essenciais para a síntese de ácidos graxos e impedindo a expansão saudável do tecido adiposo. Assim, ao reduzir o estresse oxidativo e restaurar os níveis intracelulares de GSH, a NAC pode remover essa inibição redox natural, reativando a maquinaria lipogênica dependente de SREBF1. Em um contexto no qual o etanol já estimula a síntese hepática de lipídios e compromete a depuração periférica por inibição da lipoproteína lipase (LPL), a restauração do ambiente redutor favorece maior produção e secreção de VLDL.

Este mecanismo é compatível com nossos achados e com evidências de que a NAC pode causar efeitos metabólicos paradoxais quando administrada após a instalação do dano oxidativo, como demonstrado em modelos de endotoxemia por LPS, nos quais a NAC não atenuou a peroxidação lipídica quando administrada tardiamente (Caglikulekci *et al.*, 2006).

Além disso, como demonstrado por Asantewaa *et al.* (2024), a síntese hepática de GSH é crucial para manter a lipogênese normal. A restauração do GSH inibe NRF2, um fator de transcrição que, quando ativado, reprime a expressão de genes lipogênicos. Dessa forma, níveis elevados de GSH promovem maior síntese de triglicerídeos no fígado, favorecendo a produção de VLDL. Esse conjunto de efeitos evidencia que o papel da NAC depende fortemente do contexto fisiopatológico em que é administrada.

Atualmente, a hiperlipidemia representa uma preocupação crescente devido à sua associação com doenças cardiovasculares (Lacy *et al.*, 2019). Mesmo quando os parâmetros convencionais, como CT, TG, HDL-C e LDL-C, permanecem dentro da normalidade, índices derivados podem oferecer maior poder preditivo para eventos cardiovasculares.

Índices como o Castelli I (CT/HDL-C), Castelli II (LDL-C/HDL-C) e o Aterogênico (TG/HDL-C) associam componentes aterogênicos e antiaterogênicos em proporções diagnósticas (Araújo *et al.*, 2023; Nogueira *et al.*, 2021; Siqi *et al.*, 2024). Essa alteração se

correlaciona com a elevação da pressão arterial, disfunções metabólicas e maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Soppert *et al.*, 2020). Ademais, a elevação desses índices também está relacionada à baixa atividade antioxidante (Yang *et al.*, 2008).

Esses resultados sugerem que, embora MIB 25 mg/kg e NAC apresentem efeitos positivos em determinados marcadores biológicos associados aos processos inflamatórios e oxidativos, seus impactos sobre o metabolismo lipídico podem ser desfavoráveis, especialmente no contexto de exposição ao etanol. A elevação de triglicerídeos, VLDL e índice aterogênico indica que os mecanismos antioxidantes ou anti-inflamatórios podem não ser suficientes para contrabalançar alterações metabólicas induzidas pelos tratamentos.

Futuras investigações devem avaliar diretamente os níveis hepáticos de GSH, a atividade de NRF2 e a expressão de enzimas lipogênicas, bem como a síntese hepática de ApoB100, para confirmar os mecanismos propostos.

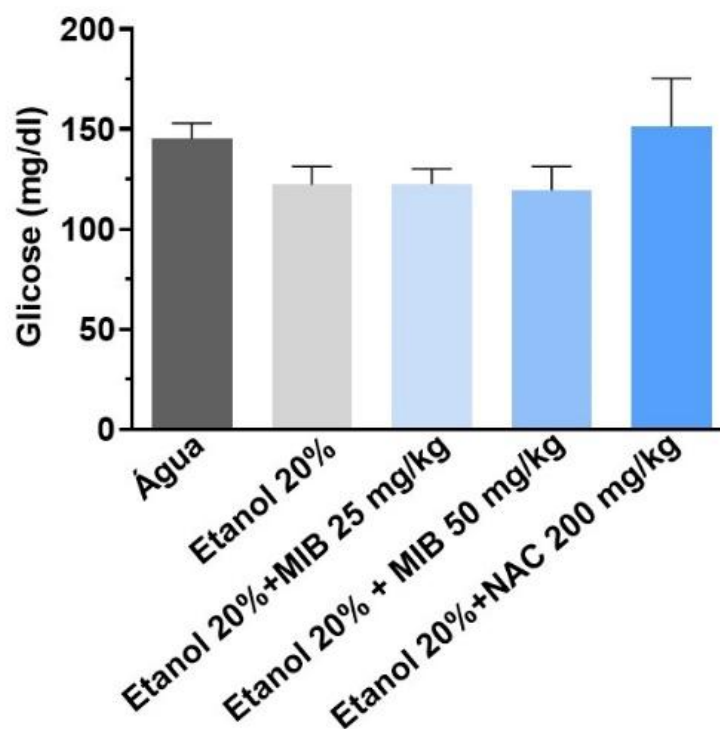
A glicose desempenha papel essencial no metabolismo celular, de modo que variações em sua concentração podem impactar a homeostase energética sistêmica, favorecendo o desenvolvimento de distúrbios metabólicos (Sohn *et al.*, 2020). Nesse contexto, os hepatócitos exercem função central na regulação da homeostase energética, uma vez que participam ativamente do armazenamento, degradação e utilização de carboidratos, lipídios e proteínas (Schulze *et al.*, 2019).

É amplamente descrito na literatura que a ingestão aguda de etanol pode comprometer o metabolismo hepático por múltiplos mecanismos, incluindo a redução da disponibilidade de cofatores enzimáticos, o aumento do estresse no retículo endoplasmático, a modulação da expressão gênica e a alteração da atividade de enzimas envolvidas em vias metabólicas (Massey *et al.*, 2021).

Estudos conduzidos tanto em modelos animais quanto em seres humanos demonstraram que a administração aguda de etanol pode provocar desde a redução até a ausência de alterações nos níveis circulantes de glicose (Field *et al.*, 1963; Yki-Järvinen *et al.*, 1988; Spolarics *et al.*, 1994; Guo *et al.*, 2010). Essa variabilidade de resposta pode ser atribuída, sobretudo, ao estado nutricional no momento da administração, à dose utilizada e à concentração do etanol (Steiner *et al.*, 2015; Simon, Molina, 2022).

Conforme demonstrado no Gráfico 12, não foram observadas alterações estatisticamente significativas nos níveis de glicose entre os grupos avaliados.

Gráfico 12 – Concentrações plasmáticas de glicose em ratas Wistar fêmeas tratadas com a MIB por via oral



Os valores representam a média $\pm$ EPM. One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett ($p < 0,05$ vs Etanol 20%)

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

4.3.2 Avaliação antioxidante

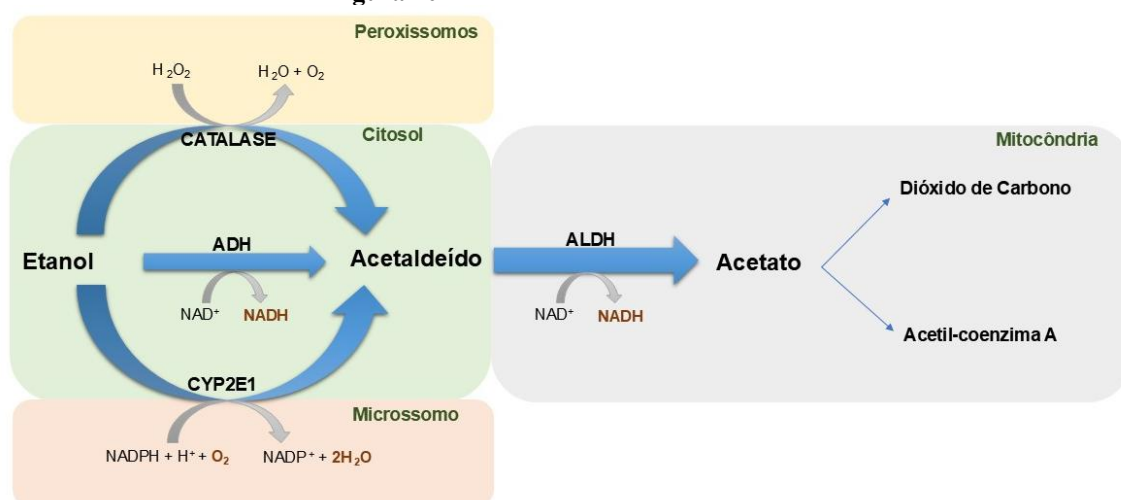
As ERO desempenham um papel importante na patogênese de várias doenças como distúrbios neurodegenerativos, câncer, doenças cardiovasculares, aterosclerose, diabetes e inflamação (Bhattacharyya *et al.*, 2014; Sharifi-Rad *et al.*, 2020; Afzal *et al.*, 2023). Os radicais livres são importantes mediadores que provocam ou sustentam respostas inflamatórias, e sua neutralização por antioxidantes pode atenuar esses processos (Vona *et al.*, 2021; Martemucci *et al.*, 2022). Portanto, compostos que possuem atividades eliminadoras desses radicais poderiam ter potencial terapêutico (Ramana *et al.*, 2018; May *et al.*, 2023).

Normalmente, as células possuem sistemas antioxidantes que as protegem contra os efeitos nocivos das ERO. Todavia, quando essas defesas antioxidantes estão sobrecarregadas pela presença de quantidades excessivas de radicais, ocorre o que chamamos de estresse oxidativo (Vona *et al.*, 2021; Martemucci *et al.*, 2022). Quando consumido cronicamente, o álcool pode agravar esse quadro, uma vez que o metabolismo do etanol aumenta a produção de moléculas oxidantes, causando alterações nos sistemas enzimáticos e não enzimáticos que mantêm a homeostase celular (Metro *et al.*, 2022).

A metabolização do etanol, como demonstrado na Figura 20, geram subprodutos

potencialmente perigosos, como o acetaldeído (via da álcool desidrogenase) (Zakhari, 2006; Moraes *et al.*, 2023) e radicais livres (via do sistema oxidante do etanol microsomal), capazes de atacar membranas celulares e biomoléculas (DNA, proteínas e lipídios), sendo frequentemente caracterizado pelo aumento da peroxidação lipídica, redução das defesas antioxidantes e alteração do equilíbrio oxidação/antioxidante (Jiang *et al.*, 2020; Contreras-Zentella *et al.*, 2022; Metro *et al.*, 2022).

Figura 20 – Metabolismo oxidativo do etanol



ADH (álcool desidrogenase), CYP2E1 (citocromo P450, família 2, subfamília E, membro 1), ALDH (aldeído desidrogenase).

Fonte: Adaptada de Moraes *et al.*, 2023.

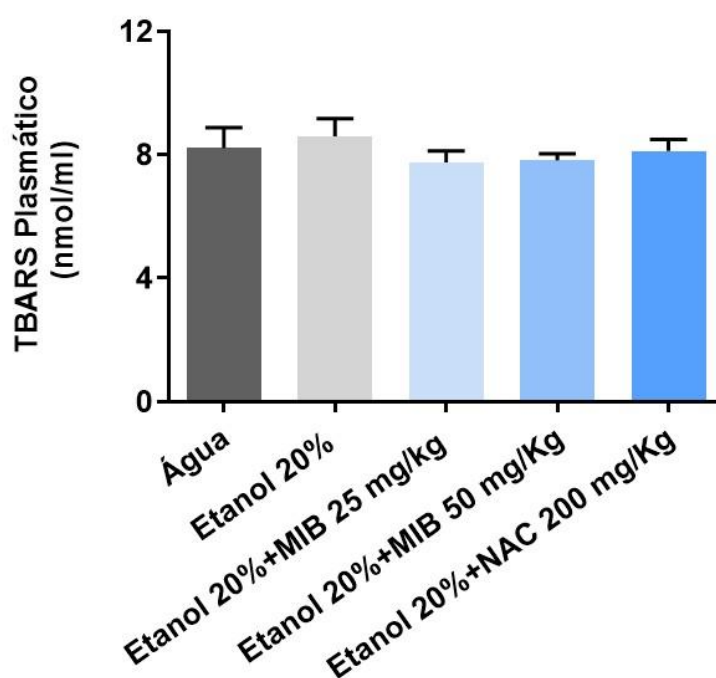
As interações entre agentes oxidantes e antioxidantes podem ser mensuradas clinicamente por meio dos biomarcadores, sendo os métodos laboratoriais os mais utilizados na prática clínica. Esses métodos incluem a avaliação do nível de atividade de enzimas antioxidantes ou marcadores diretos da lesão celular. As enzimas antioxidantes comumente avaliadas incluem a SOD, CAT e GPx e podem ser obtidas por espectrofotometria ou cromatografia. Outros biomarcadores, denominados produtos de danos oxidativos, também podem ser mensurados e o principal deles é o malondialdeído (MDA), formado ao final dos processos de lipoperoxidação (Marrocco *et al.*, 2017; Sulaiman, Sangging, 2024).

A peroxidação lipídica é uma consequência importante do estresse oxidativo e uma causa de dano oxidativo. O MDA, produto final da degradação de ácidos graxos poli-insaturados, é uma molécula estável e mais permeável à membrana do que as ERO. Devido ao seu potencial parkinson mutagênico e aterogênico, o aumento de sua concentração no organismo está relacionado a vários problemas de saúde, como doenças de alzheimer e parkinson, cardiovasculares, hepáticas, diabetes e câncer (Cordiano *et al.*, 2023; Sulaiman, Sangging, 2024).

Pesquisas que usaram o método TBARS para medir a atividade de MDA em pessoas que consomem álcool observaram níveis mais altos desse biomarcador (Mutlu-Türkoğlu *et al.*, 2000; Rua *et al.*, 2014). Por outro lado, Wu *et al.* (2020) e Dries *et al.* (2020) não encontraram diferenças estatisticamente significativas nesse marcador antes e após o tratamento do uso contínuo com etanol.

Neste estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente relevantes nos níveis de MDA entre os grupos (Gráfico 13). Resultados semelhantes foram observados em hamsters expostos a uma dieta hiperlipídica e tratados por 28 dias com a MIB nas doses de 25 e 50 mg/kg, conforme relatado por Lima (2017), bem como em modelo de estresse oxidativo em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (Lindoso *et al.*, 2022).

Gráfico 13 – Avaliação da atividade antioxidante da MIB no plasma de animais pré-tratados com etanol 20%, através da medida da capacidade protetora contra a lipoperoxidação de membrana



Todos os dados representam a média $\pm$ EPM. One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett ($p < 0,05$ vs Etanol 20%)

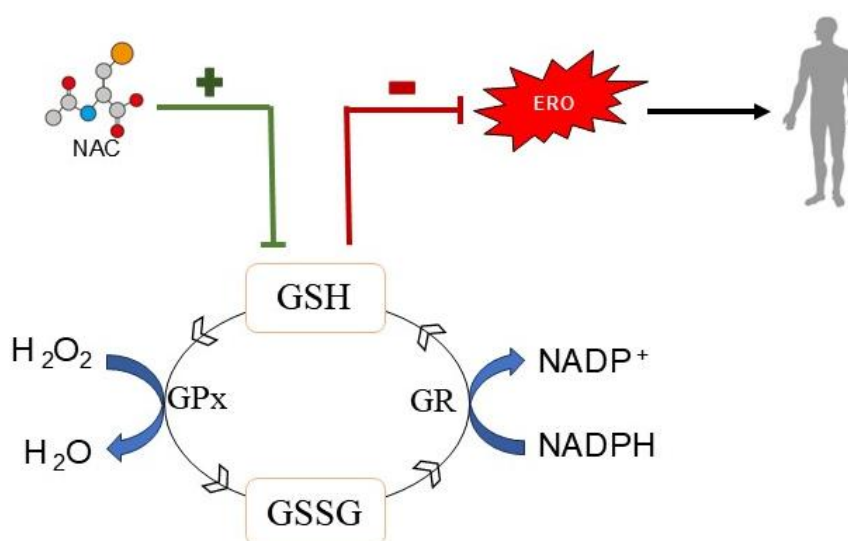
Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Dessa forma, pode-se concluir que, em consonância com estudos prévios, a administração de etanol e/ou da MIB não promoveu alterações significativas nos níveis de MDA, indicando que, dentro das condições experimentais adotadas, o protocolo terapêutico não intensificou a peroxidação lipídica nem exacerbou o estresse oxidativo mediado por radicais livres.

A glutathiona, um tripeptídeo formado por ácido glutâmico, cisteína e glicina,

desempenha papel central como antioxidante celular. Esse composto existe predominantemente na forma reduzida (GSH), enquanto sua forma oxidada, o dissulfeto de glutathiona (GSSG), constitui um biomarcador importante do estresse oxidativo (Vásková, 2023). Sob condições oxidativas, duas moléculas de GSH se dimerizam, formando GSSG. Em ambientes que favorecem a manutenção do equilíbrio redox, a GSSG é reconvertida em GSH pela ação da glutathiona redutase, um processo dependente de NADPH (Lubos *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2024), como demonstrado na Figura 21.

Figura 21 – Esquema ilustrativo do ciclo de oxidação e redução de GSH/GSSG na regulação da homeostase redox e os efeitos da NAC



GSSG – Glutathiona oxidada; GSH - Glutathiona reduzida; GR- Glutathiona redutase; GPx – Glutathiona Peroxidase; NAC – N-Acetilcisteína.

Fonte: Adaptado de Poladian *et al.*, 2025.

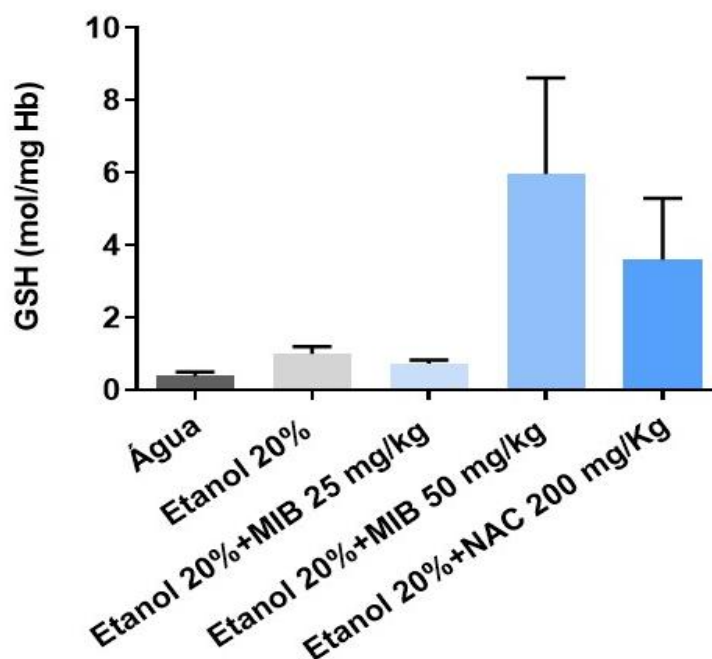
Dessa forma, a glutathiona, em associação com a glutathiona peroxidase (GPx), uma enzima selenoproteica, desempenha papel central na detoxificação do peróxido de hidrogênio e lipoperóxidos. A GPx catalisa a redução dessas espécies reativas em água ou álcoois menos reativos, utilizando GSH que é oxidado a GSSG durante a reação (Pei *et al.*, 2023; Lubos *et al.*, 2011). Esse ciclo redox GSH/GSSG é essencial para a proteção celular contra danos oxidativos e para a manutenção da homeostase redox. Entretanto, para que a GPx seja regenerada à sua forma ativa e para que o GSH seja reconvertido a partir do GSSG, é necessária a disponibilidade de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH). Em determinadas condições patológicas, a diminuição das concentrações de NADPH compromete a eficiência desse sistema antioxidante, favorecendo o acúmulo de espécies reativas e o estresse oxidativo (Lacerda-Abreu, Meyer-Fernandes, 2025)

A NAC, utilizada frequentemente como agente mucolítico, é um conhecido precursor

artificial da GSH, cujos efeitos antioxidantes e antitóxicos em modelos animais e humanos estão sendo frequentemente demonstrados. Além de atuar como um poderoso eliminador de ERO, também inibe a liberação de TNF- α , a ativação de fatores pró-inflamatórios e apoptose celular. Dessa maneira, a suplementação de NAC aumenta a capacidade de eliminação de radicais peroxil e reduz o estresse oxidativo, melhorando o status redox do tiol (Ortolani *et al.*, 2000; Pivetta, 2005; Whillier *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2022).

No presente estudo, observou-se que o etanol não alterou significativamente os níveis de GSH, e que nenhum dos tratamentos MIB (25 mg/kg, MIB 50 mg/kg) ou NAC 200 mg/kg, modificou o GSH em relação ao etanol (Gráfico 13), sugerindo que nenhum dos tratamentos restaurou de forma relevante a GSH. Esse achado sugere que, embora fosse esperada a ativação do sistema microsomal de oxidação do etanol e a consequente indução da enzima CYP2E1 (Figura 21), mecanismos compensatórios possivelmente contribuíram para a manutenção do equilíbrio redox hepático.

Gráfico 14 – Efeitos da MIB sobre a atividade da glutatona eritrocitária em animais submetidos ao tratamento com etanol 20%



Todos os dados representam a média $\pm$ EPM. Teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-hoc de Dunn ($p < 0,05$ vs Etanol 20%)

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

A literatura científica descreve que a indução do CYP2E1 está associada ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, o que geralmente culmina na depleção de GSH, indução de estresse oxidativo e progressão da lesão hepática associada ao consumo de álcool (Chen *et al.*, 2018). Contudo, diferentes estudos relatam resultados divergentes acerca da

resposta da glutathione frente à exposição crônica ao etanol, variando entre aumento, diminuição ou manutenção dos níveis dessa molécula antioxidante (Wu *et al.*, 2020; Dries *et al.*, 2022; Moraes *et al.*, 2023).

Qualitativamente, a suplementação com MIB na dose de 50 mg/kg promoveu elevação dos níveis de GSH em comparação ao grupo controle, sendo esse aumento superior ao observado com o uso de N-acetilcisteína (NAC, 200 mg/kg) (Gráfico 14). A ausência de diferenças estatísticas significativas pode estar atrelada aos tamanhos amostrais reduzidos e/ou às altas variações dentro do grupo, o que diminui o poder do teste pós-hoc.

Em estudo conduzido em animais hipertensos induzidos por L-NAME, Silva (2019) demonstrou que a administração diária de MIB, nas doses de 25 e 50 mg/kg, foi capaz de reverter a depleção de GSH, promovendo aumento considerável na produção desse antioxidante endógeno. De forma complementar, Lustosa (2012) observou incremento dos níveis hepáticos de GSH após 14 dias da administração aguda da MIB na dose de 2,0 g/kg, reforçando a consistência do potencial antioxidante dessa matriz lipídica em diferentes modelos experimentais e demonstrando a necessidade de estudos mais robustos.

O etanol atua como agente desnaturante de proteínas ao interferir nas interações intermoleculares responsáveis pela manutenção da estrutura tridimensional dessas biomoléculas. Sua capacidade de formar ligações de hidrogênio, decorrente da presença de um grupo hidroxila, permite a substituição das ligações intramoleculares estabilizadoras da conformação nativa. Esse processo resulta na perda da estrutura terciária ou quaternária da proteína, culminando em sua inativação (Liu, Edgar, 2021; Manzoor, Hajam, Dar, 2024).

No caso da catalase, uma enzima antioxidante essencial, o efeito desnaturante do etanol tem implicações importantes. A interação com o etanol pode causar alterações conformacionais que comprometem o sítio ativo, especificamente a região contendo o grupo heme com ferro, bem como o canal de acesso do peróxido de hidrogênio ao centro catalítico. Tais modificações estruturais inviabilizam a capacidade da enzima de catalisar a decomposição do H_2O_2 em água e oxigênio molecular, função essa que é crucial para a neutralização de EROs no ambiente intracelular (Liu, Edgar, 2021; Manzoor, Hajam, Dar, 2024).

A atividade da catalase torna-se ainda mais relevante em condições fisiopatológicas associadas ao consumo crônico de etanol, como ocorre na hepatopatia alcoólica. O metabolismo hepático do etanol, principalmente pela via do álcool desidrogenase (ADH) e do aldeído desidrogenase (ALDH), gera um aumento significativo na razão $NADH/NAD^+$, promovendo desequilíbrio redox celular. Esse aumento acarreta maior consumo de oxigênio e exacerba o

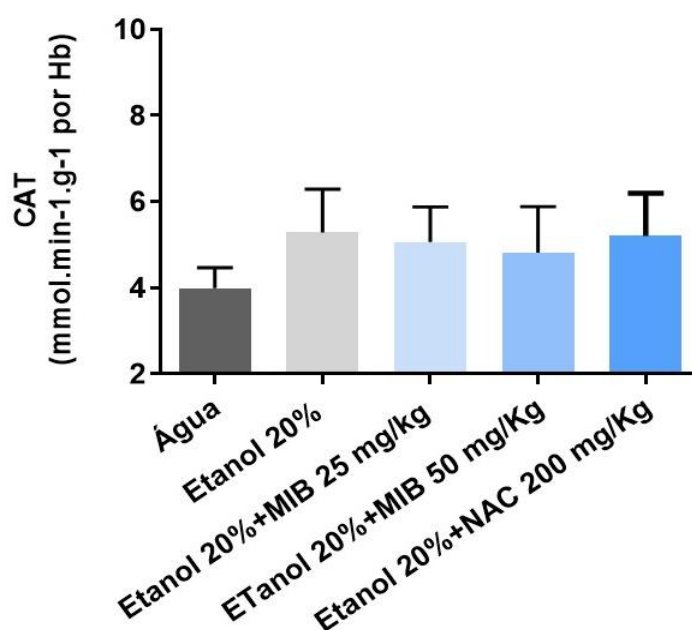
estresse oxidativo, favorecendo a formação de radicais hidroxila ($\bullet\text{OH}$) altamente reativos, os quais são capazes de causar mutações no DNA, peroxidação lipídica e danos às proteínas estruturais e funcionais da célula (Zakhari, 2013; Pyun *et al.*, 2015; Xie *et al.*, 2020).

Assim, a integridade estrutural da catalase é vital para a defesa antioxidante endógena, e sua inativação, induzida pelo etanol, contribui para o agravamento do dano oxidativo. Evidências experimentais clássicas demonstram que a catalase hepática de ratos é capaz de oxidar etanol por meio de sua atividade peroxidática, sendo esse mecanismo modulável pela concentração de H_2O_2 e do próprio etanol, o que pode resultar em inibição parcial da decomposição do peróxido de hidrogênio (Oshino; Oshino; Chance, 1973).

Corroborando com esses achados, um estudo *ex vivo* conduzido pela Universidade Konkuk observou que o consumo elevado de etanol em modelos murinos promoveu uma redução expressiva da atividade hepática da catalase, evidenciando o impacto negativo do etanol sobre a capacidade antioxidante do fígado (Pyun *et al.*, 2015).

No presente protocolo experimental, não foram observadas grandes alterações na atividade da CAT nos animais tratados, quando comparados ao grupo controle (Gráfico 15). Esses resultados estão em consonância com estudos prévios, os quais também não evidenciaram modificações nos níveis de catalase, tanto em eritrócitos (Silva, 2019) quanto em tecido hepático (Lustosa, 2016), após a administração da MIB.

Gráfico 15 – Efeitos da MIB na atividade da catalase em animais submetidos ao tratamento com etanol 20%



Todos os dados representam a média $\pm$ EPM. Teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-hoc de Dunn ($p < 0,05$ vs Etanol 20%)

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Esses resultados sugerem que, nas condições do protocolo utilizado, a via antioxidante mediada pela catalase não representa o principal mecanismo de neutralização das espécies reativas de oxigênio geradas. Isso indica a possível predominância de outras rotas, enzimáticas ou não enzimáticas, no processo de eliminação dos radicais livres.

A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima pertencente à superfamília das heme peroxidases, expressa predominantemente em neutrófilos e, em menor grau, em monócitos. Desempenha papel central na resposta imune inata, atuando como um dos principais mecanismos de defesa do hospedeiro contra patógenos bacterianos, fúngicos e virais (Nicholls, Hazen, 2005; Ndrepepa, 2019; Rizo-Téllez *et al.*, 2022). Sua atividade catalítica baseia-se na utilização do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) para a oxidação de haletos (como Cl^- , Br^- , I^-) e pseudohaletos (SCN^-), originando ácidos hipocloroso ($HOCl$), altamente reativo. Esses produtos oxidativos possuem potente ação microbicida, contribuindo para a eliminação de agentes infecciosos por fagócitos (Khan; Alsahli; Rahmani, 2018).

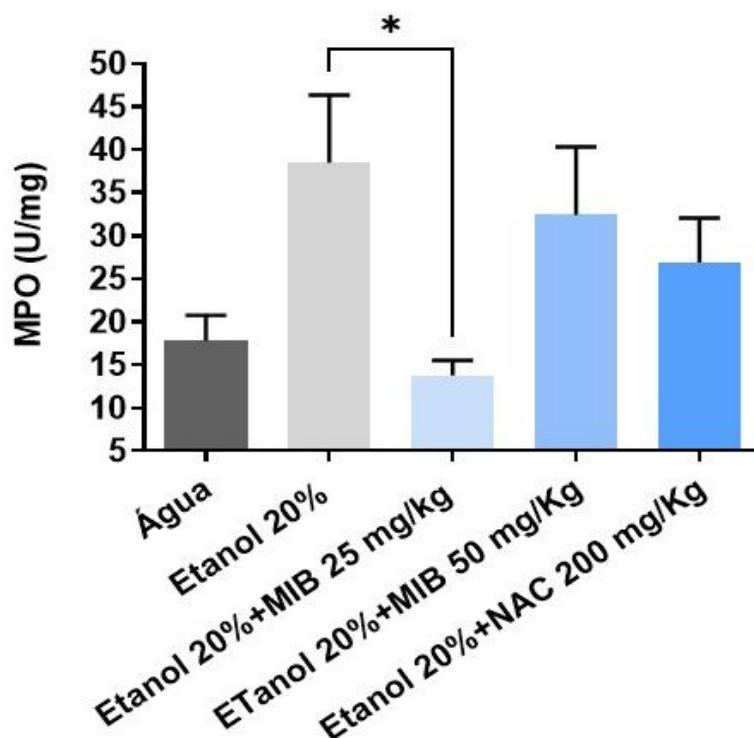
No entanto, a liberação descontrolada de MPO no microambiente extracelular (ou sua degranulação excessiva durante processos inflamatórios) está associada à geração exacerbada de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, favorecendo o dano oxidativo a componentes celulares e à matriz extracelular. Tal disfunção tem sido implicada na fisiopatologia de diversas doenças crônicas não transmissíveis, incluindo aterosclerose, artrite reumatoide, hepatopatias, diabetes mellitus e neoplasias (Nicholls, Hazen, 2005; Chaikijurajai, Tang, 2020).

Em especial, a MPO tem sido fortemente associada à disfunção endotelial, à instabilidade de placas ateroscleróticas e à progressão de doenças cardiovasculares, configurando-se como um marcador prognóstico negativo e potencial alvo terapêutico na prevenção de complicações aterotrombóticas (Ndrepepa, 2019).

A elevação da atividade da MPO tem se mostrado um dos mais relevantes biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em diferentes condições clínicas, sendo capaz de modificar ou degradar todos os principais componentes celulares, incluindo lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Por essa razão, sua detecção e modulação têm sido foco de intensas investigações farmacológicas.

No presente estudo, as análises estatísticas indicaram que apenas o grupo Etanol + MIB 25 mg/kg apresentou redução considerável da MPO ($p = 0,0171$), enquanto os grupos Etanol + MIB 50 mg/kg e Etanol + NAC 200 mg/kg não diferiram significativamente do Etanol 20% (Gráfico 16). Esses resultados sugerem que MIB 25 mg/kg exerceu efeito anti-inflamatório ou antioxidante.

Gráfico 16 – Efeitos da MIB sobre a atividade da mieloperoxidase plasmática em animais submetidos ao tratamento com etanol 20%



Todos os dados representam a média $\pm$ EPM. One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett (* $p < 0,05$ vs Etanol 20%)

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Esses achados são consistentes com estudos anteriores realizados com a MIB em modelos experimentais de hipertensão induzida por L-NAME (Silva, 2019) e dislipidemia (Lima, 2017), nos quais a administração da manteiga também resultou em redução da atividade da mieloperoxidase, sugerindo sua ação antioxidante e anti-inflamatória em diferentes contextos fisiopatológicos.

Adicionalmente, a literatura tem demonstrado que diversos compostos fenólicos, tais como curcumina, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido gálico e quercetina, possuem capacidade inibitória relevante sobre a atividade da MPO (Kato *et al.*, 2023; Shiba *et al.*, 2008; Hertog *et al.*, 1993). Considerando que a MIB contém em sua composição fitoquímica substâncias pertencentes a essa classe, como benzofenonas e xantonas poliisopreniladas (Costa Junior *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2013), é plausível atribuir, ao menos em parte, os efeitos observados neste ensaio à presença desses metabólitos secundários com reconhecido potencial antioxidante.

4.3.3 Avaliação histopatológica

Durante décadas, o exame histopatológico constituiu a principal ferramenta de avaliação morfológica tecidual, permitindo identificar alterações celulares e estruturais decorrentes de processos patológicos. Inicialmente realizado por meio de microscopia óptica convencional e, posteriormente, complementado por microscopia eletrônica de transmissão e varredura, esse método permitiu caracterizar com precisão os tipos celulares envolvidos na resposta a diferentes agentes agressores (Perino *et al.*, 2021; Gallo *et al.*, 2014). A análise histológica permanece fundamental na prática experimental e clínica, possibilitando a determinação da natureza, extensão e gravidade das lesões em órgãos e tecidos, além de subsidiar a avaliação da evolução da doença e a eficácia de intervenções terapêuticas (Claro *et al.*, 2022).

Em modelos animais expostos ao estresse oxidativo induzido por etanol a 20%, as alterações hepáticas observadas são típicas dos estágios iniciais da doença hepática alcoólica (Tirapelli *et al.*, 2011). Destacam-se a esteatose, caracterizada pelo acúmulo de gotículas lipídicas macro e microvesiculares nos hepatócitos, sobretudo na região perivenular e a infiltração de neutrófilos e macrófagos, que cria um microambiente pró-inflamatório, intensificado pela combinação de exposição crônica e episódios agudos de consumo.

Também são evidentes sinais de degeneração celular, como inchaço, balonização, aumento de apoptose e necrose, que amplificam a inflamação local. Esses processos levam à desorganização da arquitetura hepática e ao surgimento de fibrose inicial, especialmente pericelular, resultante da ativação das células estreladas (Day, James, 1998; Celli, Zhang, 2014).

Tais alterações estão diretamente ligadas ao estresse oxidativo gerado pelo metabolismo do etanol, que produz espécies reativas de oxigênio e metabólitos tóxicos, como o acetaldeído, desencadeando peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial e liberação de citocinas que perpetuam o dano tecidual (Ceni *et al.*, 2014; Contreras-Zentella *et al.*, 2022).

Neste estudo, a avaliação histopatológica do tecido hepático revelou que os animais do grupo controle apresentaram arquitetura hepática preservada, com integridade das estruturas adjacentes à veia central e aos espaços-porta (Fig. 22 - A e E). Em contrapartida, os animais expostos ao etanol a 20% evidenciaram alterações morfológicas marcantes, caracterizadas por infiltração leucocitária perivascular, acúmulo de colágeno na matriz extracelular, destruição de colangiócitos (células epiteliais do ducto biliar) e presença de edema (Fig. 22 - B e F).

Essas alterações estão em consonância com os resultados de Tanwar *et al.* (2020), que destacam a deposição anormal de proteínas da matriz extracelular, especialmente colágeno,

como uma consequência da inflamação persistente, culminando em fibrose hepática. A fibrose pericelular e perisinusoidal nas zonas centrolobulares é um dos achados típicos em doenças hepáticas induzidas pelo etanol. Quanto ao edema celular, descrito microscopicamente como vacúolos claros no citoplasma, trata-se de uma manifestação clássica da degeneração hidrópica, atribuída à disfunção da bomba de íons ATP-dependente na membrana plasmática, resultando em desequilíbrio osmótico e acúmulo intracelular de água (Monma *et al.*, 2015).

Diante desse contexto patológico, diversos estudos vêm demonstrando que compostos antioxidantes podem mitigar ou reverter os danos hepáticos causados pela exposição ao etanol (Monma *et al.*, 2015; Ren *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2022). Esses agentes atuam reduzindo a produção de radicais livres, prevenindo a degeneração celular e promovendo o reparo das membranas lipídicas e do DNA (Mucha *et al.*, 2021; Chaudhary *et al.*, 2023; Shraideh *et al.*, 2024; Gursul *et al.*, 2022).

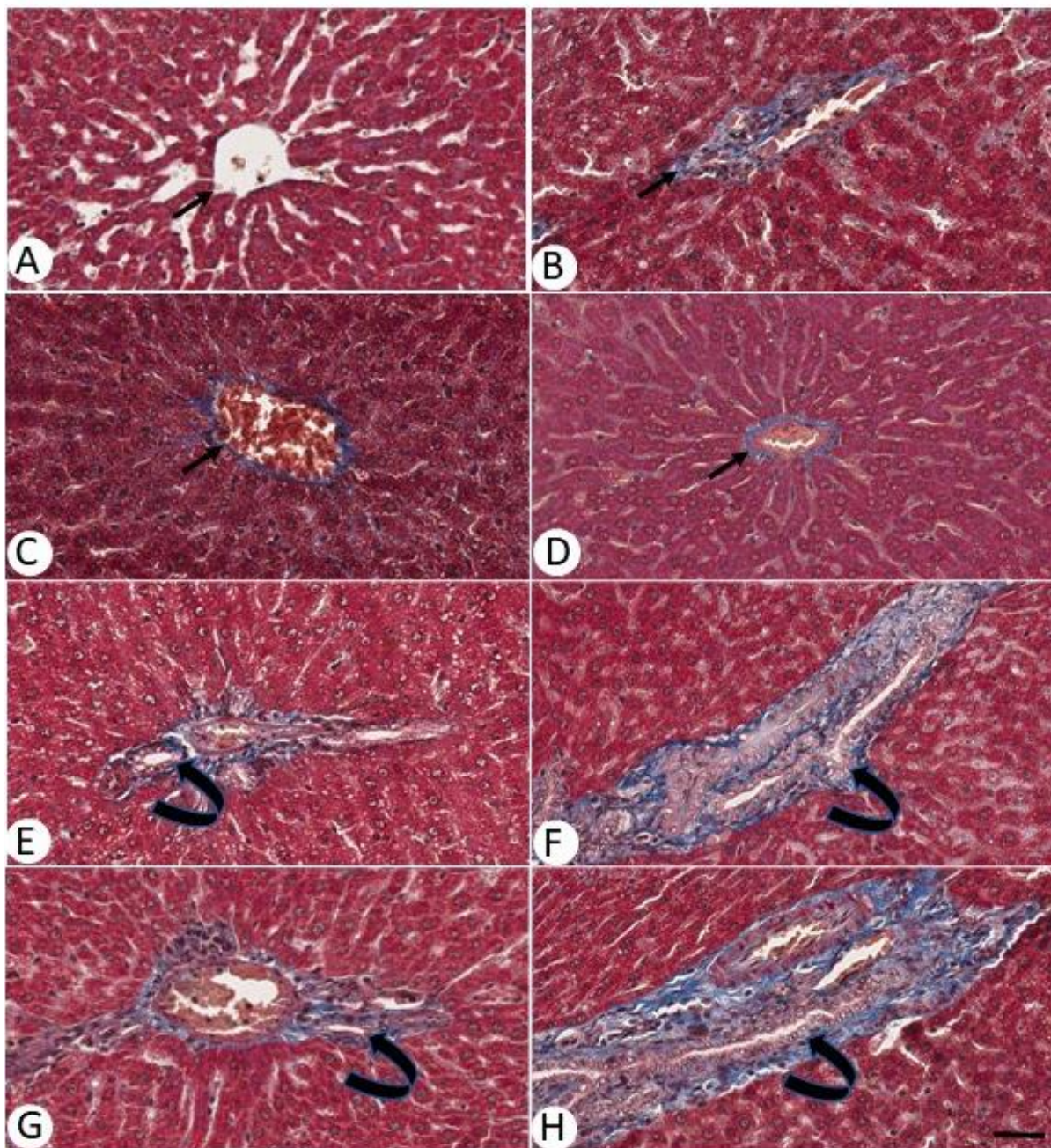
Nesse cenário, destaca-se a MIB, cujas propriedades antioxidantes foram previamente demonstradas em diferentes modelos experimentais (Sousa, Chaves, 2007; Costa Júnior *et al.*, 2010; 2011a, 2011b, 2012, 2013a; Rufino *et al.*, 2011; Nascimento, 2014; Borges, 2015; Costa, 2015; Lima *et al.*, 2017; do Nascimento Cavalcante *et al.*, 2020; Osório *et al.*, 2020; Ribeiro *et al.*, 2021; Pinheiro *et al.*, 2022; Lindoso *et al.*, 2022; Coêlho *et al.*, 2023).

Neste estudo, a administração da MIB demonstrou efeito protetor dose-dependente frente às alterações hepáticas induzidas pelo etanol. Nos animais tratados com 50 mg/kg de MIB, observou-se redução significativa da infiltração inflamatória, do edema, do depósito de colágeno e do dano ductal (Fig. 22 - C e G), superando os efeitos observados com a N-acetilcisteína (NAC) na dose de 200 mg/kg, que não promoveu reversão das alterações edematosas nem da fibrose (Fig. 22 - D e H).

Esses achados reforçam o potencial terapêutico da MIB como agente hepatoprotetor. De modo semelhante, na análise das alterações morfológicas hepáticas em animais diabéticos tratados com manteiga de semente de bacuri, Lindoso *et al.* (2022) também observou melhor reversão das lesões histológicas na dose de 50 mg/kg, corroborando a eficácia dessa concentração.

Com base no sistema de pontuação histológica para prognóstico de hepatite alcoólica proposto por Altamirano *et al.* (2014), verificou-se que os animais expostos exclusivamente ao etanol 20% foram classificados na categoria grave (Tabela 1), apresentando fibrose portal e discreta infiltração de leucócitos polimorfonucleares, conforme descrito na mesma tabela.

Figura 22 – Fotomicrografia do tecido hepático de ratos em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol submetidos ao tratamento com MIB na dose de 25 e 50 mg/kg



(A e E) Grupo controle negativo, apresentando estrutura normal da veia centro lobular (seta) e do espaço porta (seta curva); (B e F) Grupo controle positivo, evidenciando migração leucocitária e espessamento do colágeno na região periférica da veia centro lobular (seta) e do espaço porta (seta curva); (C e G) Grupo tratado com MIB 50 mg/kg – o tratamento inibiu a migração leucocitária e o espessamento do colágeno (seta e seta curva); e (D e H) Grupo tratado com NAC 200 mg/kg – a migração leucocitária e a deposição do colágeno não foram abolidas na região centro lobular (seta) e na região do espaço porta (seta curva). Coloração: Tricrômico de Gomori. Barra = 10 µm.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Em contraste, os grupos tratados com MIB na dose de 50 mg/kg e NAC 200 mg/kg foram enquadrados na categoria leve (Tabela 1), evidenciando melhora significativa do quadro histopatológico. Esses resultados indicam o potencial hepatoprotetor da MIB, cujo efeito parece

atenuar os processos oxidativos induzidos pela exposição ao álcool, contribuindo para a redução do dano tecidual e da progressão das lesões hepáticas.

Tabela 1 – Características hepáticas encontradas na análise histopatológicas de animais em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol e submetidos ao tratamento com MIB na dose de 25 e 50 mg/kg

CARACTERÍSTICAS		GRUPOS				
		G1	G2	G3	G4	G5
Estágio de Fibrose	Fibrose Portal	0	3	2	1	1
	Fibrose expansiva					
	Fibrose em ponte ou Cirrose					
Bilirrubinostase	Não	0	0	0	0	0
	Apenas hepatocelular					
	Canalicular ou ductular					
	Canalicular ou ductular mais hepatocelular					
Infiltração de PMN	Leve	0	5	3	1	1
	Grave					
Megamitocôndrias	Ausente	0	0	0	0	0
	Presente					
Corpúsculos de Mallory	Ausente	0	0	0	0	0
	Presente					
Baloinização	Ocasional	0	0	0	0	0
	Acentuada					
Fibrose Lobular	Centrolobular	0	0	0	0	0
	Zona média					
	Panlobular					
Esteatose (%)	<33%	0	0	0	0	0
	33-66%					
	> 66%					
Total		0	8	5	2	2

Categorias do Escore Histológico da Hepatite Alcoólica - AHHS, (0–9 pontos): Leve: 0–3; Intermediária: 4–5; Grave: 6–9. Os escores representam a média de 3 animais por grupo. G1 – Água; G2- Etanol 20%; G3 – Etanol 20% + MIB 25 mg/Kg; G4 – Etanol 20% + MIB 50 mg/Kg; G5 – Etanol 20% + NAC 200 mg/Kg.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

A fibrose portal constitui uma resposta de cicatrização excessiva do tecido conjuntivo hepático, capaz de restringir o fluxo sanguíneo pela veia porta, sendo um marcador precoce de remodelamento tecidual em lesões hepáticas alcoólicas (Roehlen *et al.*, 2020). Associada a essa alteração, a infiltração leve de leucócitos polimorfonucleares (PMN) evidencia um processo inflamatório de baixa intensidade, típico das fases iniciais da doença (Ha *et al.*, 2022), podendo cursar com níveis de aminotransferases (AST e ALT) discretamente elevados ou dentro dos limites de normalidade (Lee *et al.*, 2012; Lominadze, Kallwitz, 2018). Esses resultados indicam que alterações histopatológicas moderadas, embora sutis, podem desencadear processos que favorecem a progressão da doença hepática alcoólica.

Apesar das evidências estruturais de comprometimento hepático observadas nos animais expostos ao etanol, os níveis séricos de aminotransferases (ALT e AST) permaneceram dentro da faixa fisiológica, sem diferenças estatisticamente expressivas em comparação ao grupo controle. A literatura descreve que, em alguns casos, alterações bioquímicas podem preceder as

manifestações histopatológicas hepáticas (Travlos *et al.*, 1996). No entanto, no presente estudo, as alterações histológicas identificadas foram predominantemente inflamatórias e fibrogênicas, sem evidências de necrose difusa ou lise celular aguda que pudessem justificar elevação expressiva das enzimas hepáticas.

Adicionalmente, deve-se considerar que modificações morfológicas podem surgir antes de alterações bioquímicas detectáveis, sobretudo em estágios iniciais ou subclínicos de lesão hepática (Brodkin *et al.*, 1995; Anakwue *et al.*, 2017). Nesse sentido, em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol a 20%, Tirapelli e colaboradores (2011) também relataram a presença de alterações histopatológicas (como esteatose hepática) em animais tratados, concomitante à ausência de alterações nos marcadores de função hepática (transaminases) e nos níveis de peroxidação lipídica (MDA), corroborando os achados deste estudo.

Além do fígado, o sistema cardiovascular constitui um dos principais alvos da toxicidade induzida pelo etanol (Glymour *et al.*, 2014; Fernández-Solà, 2020). A exposição crônica ou aguda ao etanol está associada à aceleração do processo aterosclerótico, comprometendo vasos coronarianos, cerebrais e periféricos, e contribuindo para o desenvolvimento de hipertensão arterial (Puddey *et al.*, 2019; Wilkens *et al.*, 2022; Wakabayashi *et al.*, 2014), bem como para a instalação de cardiomiopatia dilatada alcoólica (Iacovoni *et al.*, 2010; Guzzo-Merello *et al.*, 2014; Day *et al.*, 2019).

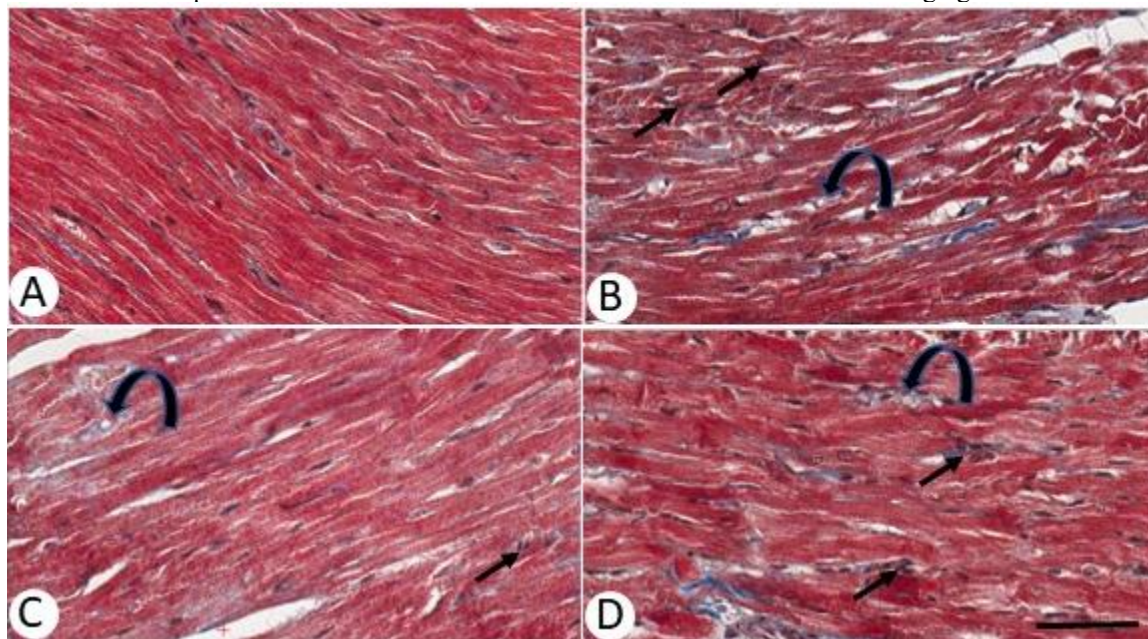
Do ponto de vista histopatológico, o etanol promove necrose e apoptose de miócitos, acompanhadas de miocitólise e processos reparativos compensatórios, como hipertrofia celular e fibrose intersticial. Entre os principais alvos intracelulares da ação etanólica estão receptores de membrana, canais iônicos, proteínas estruturais, além da alteração da concentração intracelular de cálcio, resultando em comprometimento da contratilidade miocárdica (Fernández-Solà, 2020).

O consumo de etanol acarreta ainda a liberação de sinais endógenos pró-inflamatórios que culminam na ativação plaquetária, recrutamento de neutrófilos e infiltração de leucócitos no tecido cardíaco (Ruparelia *et al.*, 2017; Sun *et al.*, 2021; Schrottmaier *et al.*, 2020). A subsequente degranulação dos neutrófilos resulta na liberação de espécies reativas de oxigênio, citocinas e proteases, causando lesão direta às células endoteliais. Em resposta, estas células aumentam a expressão de moléculas de adesão, favorecendo a transmigração de monócitos e outros leucócitos, processo que é acompanhado por morte celular local e redução da população neutrofílica *in situ* (Aroca-Crevillén *et al.*, 2024).

A análise histopatológica do tecido cardíaco dos animais tratados com etanol evidenciou

um quadro inflamatório significativo, com infiltração leucocitária e deposição de colágeno na matriz extracelular, bem como a presença de vesículas no parênquima cardíaco (Fig. 23B). No entanto, o tratamento com MIB (50 mg/kg) promoveu grande reversão dessas alterações, reduzindo tanto a migração celular quanto a fibrose miocárdica (Fig. 23C), efeito superior ao observado nos animais tratados com NAC 200 mg/kg (Fig. 23D).

Figura 23 – Fotomicrografia do tecido cardíaco de ratas em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol submetidos ao tratamento com MIB na dose de 25 e 50 mg/kg



(A) Grupo controle negativo apresentando estrutura normal do miocárdio; (B) Grupo controle positivo - o etanol induziu a migração leucocitária (setas) e o espessamento da matriz extracelular com formação de vesículas (seta curva); (C) Grupo tratado com MIB 50 mg/kg - o tratamento inibiu a migração leucocitária e o espessamento do colágeno (seta e seta curva); e (D) Grupo tratado com NAC 200 mg/kg - ocorreu inibição parcial da migração leucocitária (seta) e da deposição do colágeno (seta curva). Coloração: Tricrômico de Gomori. Barra = 10 μ m.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Com base na pontuação atribuída a cada grupo pelo Escore Histológico Alcoólico (AHHS) para estratificação prognóstica de lesões cardíacas, conforme o protocolo descrito por Sun *et al.* (2001), observou-se que os animais expostos exclusivamente ao etanol a 20% apresentaram as maiores pontuações, indicando maior grau de dano histopatológico. Em contraste, os animais tratados com MIB na dose de 50 mg/kg exibiram as menores pontuações entre todos os grupos experimentais, conforme descrito na Tabela 2, evidenciando um efeito protetor significativo. Esses resultados demonstram o potencial da MIB em atenuar ou reverter as injúrias cardíacas induzidas pelo consumo crônico de etanol, ressaltando não só seu efeito cardioprotetor, mas também sua atividade hepatoprotetora frente às lesões desencadeadas pelo protocolo experimental proposto.

Tabela 2 – Características cardíacas encontradas na análise histopatológicas de animais em modelo experimental de estresse oxidativo induzido por etanol e submetidos ao tratamento com MIB na dose de 25 e 50 mg/kg

CARACTERÍSTICAS		GRUPOS				
		G1	G2	G3	G4	G5
Microvacuolizações sarcoplasmáticas e/ou edema intersticial ou celular		0	2	2	1	1
Lesão tecidual	Necrose	0	0	0	0	0
	Fibrose	0	3	2	1	2
	Lesão endocárdicas	0	0	0	0	0
	Trombos	0	0	0	0	0
Miócitos	Nenhum	0	0	0	0	0
	Lesão					
Total		0	5	4	2	3

Categorias dos Escore Histológico Alcoólico (AHHS) para Estratificação Prognóstica de Lesões Cardíacas. Microvacuolizações sarcoplasmáticas e/ou edema intersticial ou celular: 0-5; Necrose, fibrose, lesões endocárdicas e trombos: 0-5; Miócitos: Sem lesões: 0; <10 miócitos isolados alterados em toda a secção cardíaca: 0,5; Miócitos isolados alterados dispersos: 1; Pequenos grupos dispersos de miócitos alterados: 2; Pequenos grupos disseminados de miócitos alterados: 3; Grupos confluentes de miócitos alterados: 4; Maioria das células danificadas: 5. Os escores representam a média de 3 animais por grupo. G1 – Água; G2- Etanol 20%; G3 – Etanol 20% + MIB 25 mg/Kg; G4 – Etanol 20% + MIB 50 mg/Kg; G5 – Etanol 20% + NAC 200 mg/Kg.

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

4.3.4 Reatividade vascular

O consumo crônico e abusivo de etanol configura-se como um fator etiológico relevante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, estando associado ao aumento da incidência de aterosclerose, acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM). Embora os mecanismos moleculares subjacentes à disfunção cardiovascular induzida pelo etanol ainda não estejam completamente elucidados, há evidências consistentes de que alterações na funcionalidade vascular, especialmente no endotélio, desempenham um papel patogênico central (Silva *et al.*, 2021; Fernández-Sola, 2015; Padovan *et al.*, 2023).

Um dos principais mecanismos responsáveis pelos efeitos deletérios do etanol sobre o sistema vascular é o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio. A geração exacerbada de ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) tem sido correlacionada com processos de estresse oxidativo e disfunção endotelial (Fardin *et al.*, 2020; He *et al.*, 2020). Neste contexto, a enzima NAD(P)H oxidase se destaca como a principal fonte de EROs tanto em células endoteliais quanto em células do músculo liso vascular (CMLV), sendo um componente-chave na fisiopatologia do dano vascular induzido por etanol (Padovan *et al.*, 2023; Takaishi *et al.*, 2021; Jimenez *et al.*, 2015).

Estímulos patológicos como hipóxia, inflamação crônica, dislipidemia e aterosclerose favorecem a ativação de vias vasoconstritoras, levando ao desequilíbrio entre os mecanismos de vasodilatação e vasoconstrrição, remodelamento vascular adverso e lesão endotelial persistente (Shao *et al.*, 2014; Ancion *et al.*, 2019; Gallo *et al.*, 2022). Esses processos

contribuem diretamente para a progressão de enfermidades cardiovasculares de alta prevalência, como hipertensão arterial, IAM e AVC (Salazar *et al.*, 2018; Sun *et al.*, 2021; Marqués *et al.*, 2020). Diante disso, torna-se imprescindível investigar os mecanismos moleculares e farmacológicos que modulam a reatividade vascular, com vistas ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento de distúrbios vasculares.

As células endoteliais, organizadas em uma monocamada que reveste toda a rede vascular, atuam como barreira seletiva e interface funcional entre o sangue e os tecidos. Além de regular o tônus vascular, essas células desempenham funções cruciais na resposta imune, na inflamação e na defesa contra compostos xenobióticos e tóxicos, como o etanol, cuja absorção ocorre primariamente no trato gastrointestinal e distribuição sistêmica subsequente (Nakayama *et al.*, 2022; Hellenthal *et al.*, 2022). Na regulação do tônus vascular, as células endoteliais produzem tanto fatores contráteis (TXA₂, EROs, ET-1 e Ang-II) quanto relaxantes (PGI₂, EDHF e NO). Logo, perturbações ao endotélio vascular causam desequilíbrio celular (Vanhoutte *et al.*, 2009; Bernatova, 2014).

O óxido nítrico pode apresentar diferentes estados redox, como nitroxila (NO⁻), nitrosonium (NO⁺) ou radical livre (NO[•]), dependendo de sua via de geração, sendo também o principal mediador afetado pelo estresse oxidativo induzido pelo etanol. Sintetizado pelas três isoformas da óxido nítrico sintase (nNOS, eNOS e iNOS) (da Silva *et al.*, 2021; Nakayama *et al.*, 2022), o NO constitui um marcador funcional de integridade endotelial, cuja redução na biodisponibilidade está associada ao aumento da resistência vascular periférica e à progressão de doenças cardiovasculares, como demonstrado em diversos modelos pré-clínicos (Ritchie *et al.*, 2017; Tofas *et al.*, 2019; Roy *et al.*, 2023).

A produção exacerbada de EROs, especialmente pelo complexo enzimático NADPH oxidase, promove a rápida degradação do NO por meio de sua interação com o O₂⁻, resultando na formação de peroxinitrito (ONOO⁻), uma espécie altamente reativa e citotóxica. Esse processo compromete a sinalização vasodilatadora, intensifica a disfunção endotelial e contribui para a elevação da pressão arterial e o comprometimento da reatividade vascular (Roy *et al.*, 2023; Padovan *et al.*, 2023; Marchi *et al.*, 2016).

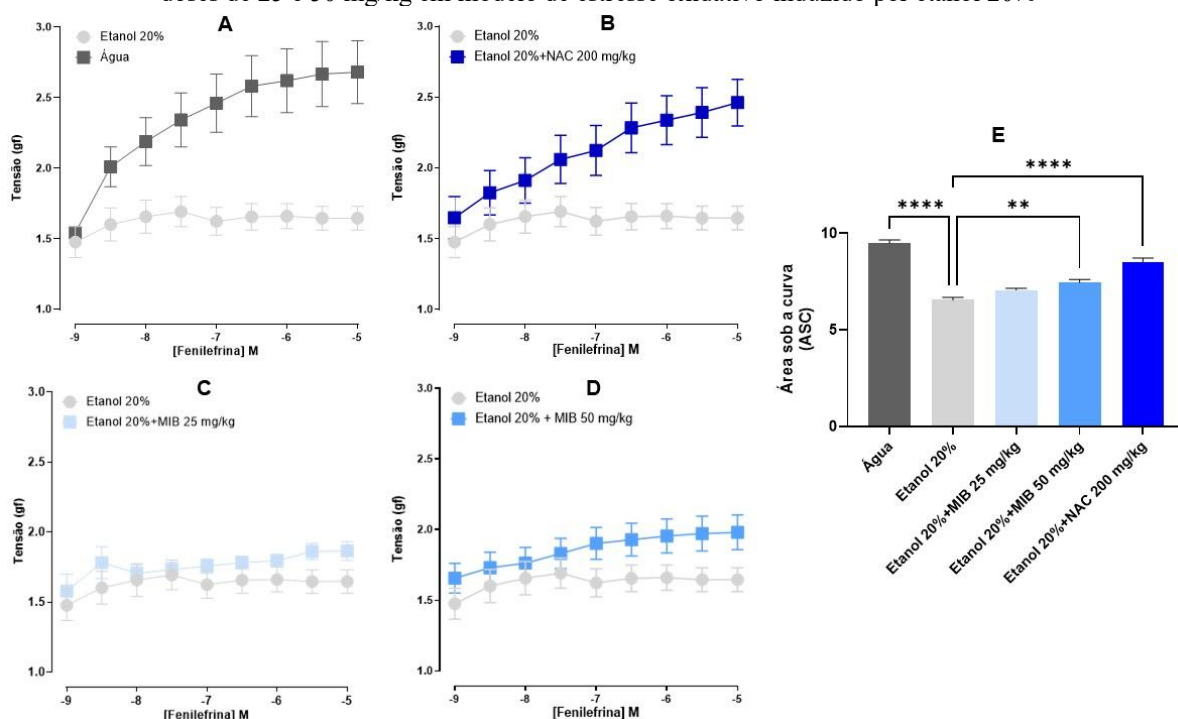
Nesta pesquisa, a análise da resposta vasoconstritora à fenilefrina (PE), um agonista seletivo dos receptores adrenérgicos α_1 pós-sinápticos, revelou uma hiporresponsividade significativa nos animais expostos cronicamente ao etanol a 20%, em comparação ao grupo controle (Gráfico 17A). O tratamento com MIB na dose de 50 mg/kg promoveu uma recuperação parcial dessa resposta (Gráfico 17D), enquanto a administração de NAC,

reconhecida por sua ação antioxidante e capacidade de doar grupos sulfidríla, restaurou de forma mais pronunciada a reatividade vascular à PE (Gráfico 17B). Esses achados são corroborados pelos valores da área sob a curva (ASC), apresentados no Gráfico 17E.

A redução considerável das respostas contráteis à PE em animais submetidos à administração crônica de etanol sugere a ocorrência de uma modulação adaptativa da sinalização vasoconstritora, possivelmente associada a um aumento compensatório da expressão de isoformas da óxido nítrico sintase, em especial da forma induzível (iNOS), em decorrência do estresse oxidativo gerado pela exposição ao etanol.

Esse aumento na atividade da iNOS poderia resultar em maior produção local de NO, comprometendo, assim, a eficácia da resposta contrátil. Tal mecanismo pode refletir uma resposta compensatória das células endoteliais, direcionada à manutenção da homeostase redox e da função vasodilatadora frente ao desequilíbrio oxidativo instaurado (Araujo *et al.*, 2024; Kleinhenz *et al.*, 2008).

Gráfico 17 – Avaliação da responsividade à fenilefrina em anéis aórticos de ratas Wistar tratadas com a MIB nas doses de 25 e 50 mg/kg em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol 20%



Os valores são representados como a média $\pm$ EPM de $n=8$ animais por grupo. **** $p<0,0001$, ** $p<0,002$ vs Etanol 20%. One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Evidências prévias demonstram que o etanol é capaz de induzir a superexpressão da iNOS e, em menor intensidade, da eNOS – em diferentes tecidos, incluindo o endotélio vascular, o miocárdio, o fígado, os rins e a aorta (Deng, Deitrich, 2007; Tirapelli *et al.*, 2012).

Tal indução ocorre de forma dose-dependente, reforçando a natureza bifásica dos efeitos do etanol: em baixas concentrações pode preservar a função endotelial, ao passo que em doses elevadas ou sob exposição crônica promove disfunção endotelial (Rajendran *et al.*, 2023). Ademais, a regulação da expressão de eNOS pode envolver mecanismos epigenéticos modulados pelo etanol, por meio de alterações nos padrões de acetilação e metilação de histonas, influenciando diretamente a transcrição dessa enzima (Qiang *et al.*, 2014; Bohnsack *et al.*, 2017; Nakayama *et al.*, 2022).

Araujo *et al.* (2024) demonstraram, em um modelo de artrite induzida, que citocinas pró-inflamatórias associadas ao estresse oxidativo levam à expressão de iNOS nas células endoteliais e ao aumento da produção de NO. Esse NO em excesso ativa a guanilato ciclase (GC), promovendo a elevação dos níveis intracelulares de GMP cíclico (cGMP), o que culmina em hiporresponsividade vascular à PE. Além disso, uma vez produzido pela eNOS, o NO induz a produção da enzima SOD na camada muscular do vaso e extracelular, diminuindo o O_2^- disponível e, consequentemente, a produção de $ONOO^-$ (Guadagnin *et al.*, 2015).

É importante destacar que, quando sintetizado pelas isoformas endotelial e neuronal da óxido nítrico sintase, o NO exerce ação protetora ao reduzir o estresse oxidativo, promover a modulação negativa da atividade simpática e, consequentemente, atenuar o aumento da pressão arterial tanto na periferia quanto em regiões específicas do sistema nervoso central. Em contraste, o NO produzido pela isoforma induzível está associado ao aumento do tônus simpático e à maior geração de espécies reativas de oxigênio, processos que contribuem para o desenvolvimento e a manutenção da hipertensão (da Silva *et al.*, 2021).

Os antioxidantes detêm o poder de interceptar radicais livres gerados tanto pelo metabolismo celular quanto por fontes exógenas, impedindo o ataque sobre lipídios, aminoácidos das proteínas, duplas ligações dos ácidos graxos poliinsaturados e bases do DNA, evitando lesões e perda da integridade celular (Guadagnin *et al.*, 2015).

Os principais mecanismos de ação da NAC estão relacionados aos seus efeitos antioxidantes, decorrente do aumento dos níveis intracelulares de glutathione, e ao seu efeito anti-inflamatório (Cui *et al.*, 2023). Todavia, alguns estudos apontam que seu efeito vasodilatador pode ser explicado, ao menos em parte, pela ativação dos canais de K^+ dependentes de voltagem (Han *et al.*, 2009). Além disso, evidências científicas demonstram um efeito inibitório da NAC sobre a expressão da proteína iNOS, levando a diminuição na produção de NO (Bergamini *et al.*, 2001; Calzetta *et al.*, 2018; Cazzola *et al.*, 2017). Diante de tais fatos, pode-se pressupor que a restauração da resposta contrátil à fenilefrina promovida pela

NAC decorre de sua ação antioxidante sobre a produção de NO pela iNOS.

Segundo Furchgott e Zawadzki (1980), a interação da ACh com receptores muscarínicos acoplados à proteína Gq em células endoteliais leva à ativação da fosfolipase C (PLC), ao aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} e à ativação da eNOS via o complexo cálcio-calmodulina, culminando na síntese de NO e vasodilatação (Sonobe; Kakinuma, 2024). Dessa forma, o relaxamento vascular induzido pela ACh depende da integridade das células endoteliais.

Em condições patológicas, como na hipertensão arterial, a resposta vasodilatadora à ACh e à bradicinina é reduzida, refletindo uma menor liberação de NO, baixa biodisponibilidade ou diminuição da sensibilidade do músculo liso vascular ao NO. Além disso, observa-se um aumento na produção de agentes vasoconstritores derivados do endotélio (Marcarini, 2017). A avaliação da resposta à ACh é amplamente utilizada como indicador da função endotelial, embora resultados conflitantes sejam encontrados em diferentes modelos experimentais, especialmente naqueles envolvendo doenças hepáticas, nos quais o relaxamento induzido por ACh pode variar de acordo com a etiologia da doença e o leito vascular estudado (Rajendran *et al.*, 2023; Marcarini, 2017; Silva *et al.*, 2021).

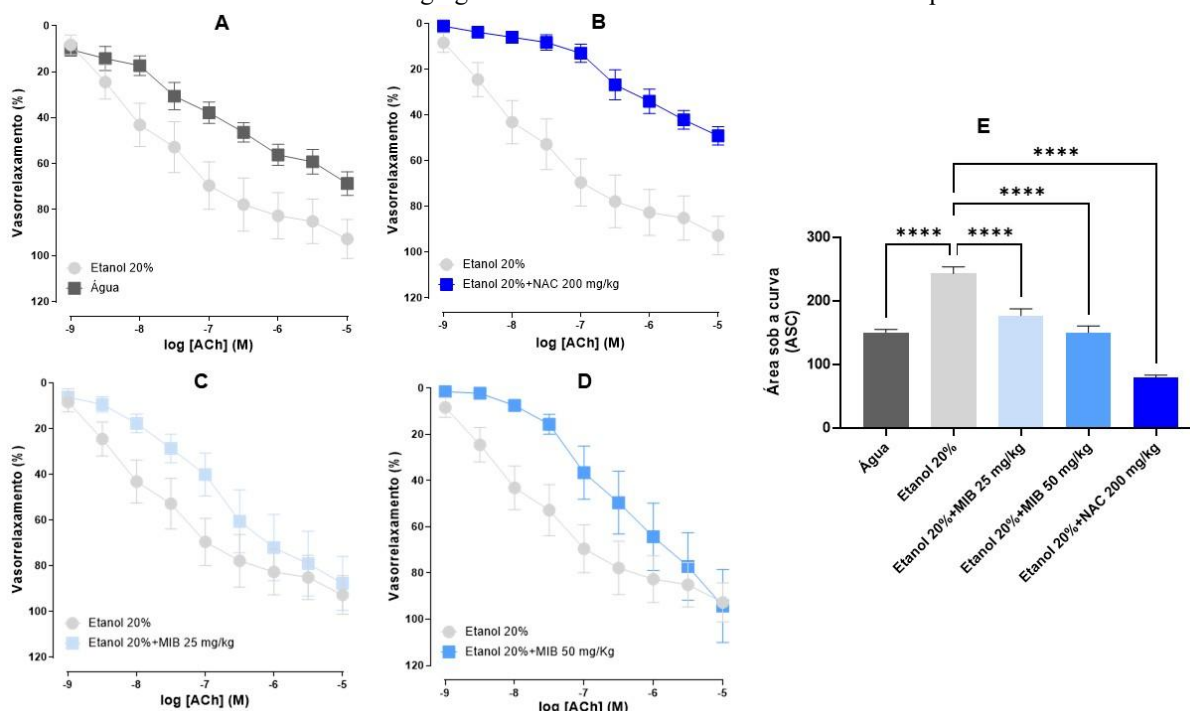
Nas condições do presente experimento, todos os grupos apresentaram resposta vasodilatadora à ACh, expressas através dos valores da área sob a curva (ASC) conforme apresentado no Gráfico 18E, sugerindo a funcionalidade do endotélio vascular. Quanto à magnitude dessa vasodilatação, observou-se que os animais do grupo etanol 20% apresentaram uma resposta mais acentuada (Gráfico 18A) em comparação aos demais grupos. O etanol pode ter promovido uma sensibilização da via muscarínica (Hönemann *et al.*, 1999), como fez em células de neuroblastoma humano (Larsson *et al.*, 1996) e/ou aumentado a produção de NO pela iNOS (Deng, Deitrich, 2007; Tirapelli *et al.*, 2012).

Curiosamente, os grupos tratados com a MIB nas doses de 25 e 50 mg/kg não apresentaram um aumento adicional significativo no efeito vasorrelaxante induzido por ACh (Gráfico 18 - C e D). Já os animais tratados com NAC na dose de 200 mg/kg.dia apresentaram a menor resposta à ACh (Gráfico 18B).

A atividade antioxidante da N-acetilcisteína envolve tanto interações rápidas com radicais, como $\bullet\text{OH}$, $\bullet\text{NO}_2$ e $\text{CO}_3\bullet^-$, quanto reações mais lentas com espécies como $\text{O}_2\bullet^-$, H_2O_2 e ONOO^- , além de participar da restauração de alvos celulares essenciais danificados (Samuni *et al.*, 2013). Adicionalmente, diversos estudos demonstram que a NAC exerce efeito inibitório sobre a expressão de $\text{TNF-}\alpha$ e da sintase iNOS em diferentes modelos experimentais (Bergamini

et al., 2001; Sekhon *et al.*, 2003; Calzetta *et al.*, 2018; Cazzola *et al.*, 2017).

Gráfico 18 – Avaliação da responsividade à acetilcolina (ACh) em anéis aórticos de ratas Wistar tratadas com a MIB nas doses de 25 e 50 mg/kg em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol 20%



Os valores são representados como a média $\pm$ EPM de $n = 8$ animais por grupo. **** $p < 0,0001$ vs Etanol 20%. One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett

Fonte: Elaboração Própria, 2025.

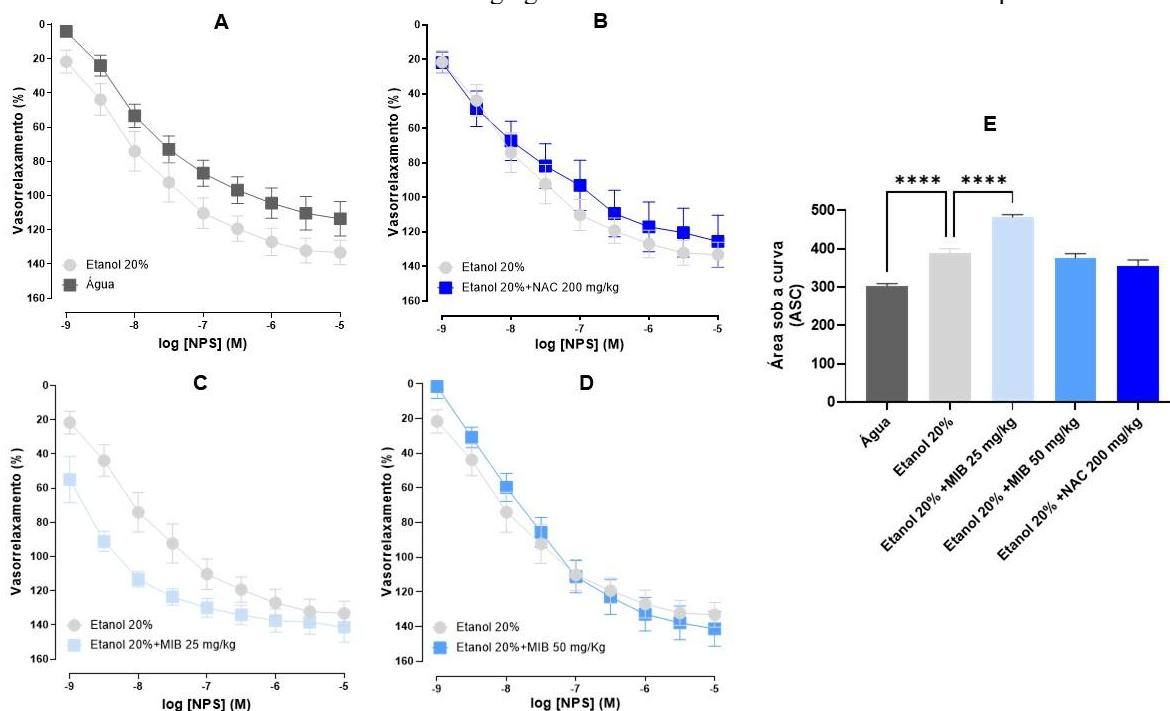
Em análises de função endotelial *in vitro* realizadas na veia safena humana, exposições a concentrações crescentes de NAC revelaram que doses elevadas podem prejudicar o relaxamento dependente do endotélio (Sharif *et al.*, 2007). De forma consistente, Koc *et al.* (2007) observaram redução na amplitude média do pico de contração do íleo isolado de ratos induzido por acetilcolina após tratamento com NAC (0,5 g/kg/dia durante 7 dias).

Dada a definição de disfunção endotelial como o comprometimento da resposta vasodilatadora dependente do endotélio, geralmente mediada por NO (Ray *et al.*, 2023), também foi avaliada a resposta vasodilatadora independente do endotélio por meio da curva concentração-resposta ao nitroprussiato de sódio, um doador direto de NO. Evidências sugerem que determinados doadores de NO podem atenuar o estresse oxidativo ao neutralizar EROs, contribuindo para a restauração da função vascular (da Silva *et al.*, 2021).

Na avaliação da resposta ao NPS, observou-se que o relaxamento vascular foi significativamente maior nos animais tratados com etanol 20% (Gráfico 19A) e que os animais tratados com a MIB na dose de 25 mg/kg manifestaram uma potencialização dessa resposta, como observado no Gráfico 19C. Embora os animais tratados com MIB na dose de 50 mg/kg e

com NAC (200 mg/kg) tenham respondido de forma positiva aos efeitos desencadeados pelo NPS (Gráfico 19 - D e B), não foram observadas diferenças estatisticamente expressivas entre eles e os animais do grupo etanol 20% (Figura 19E).

Gráfico 19 – Avaliação da responsividade ao nitroprussiato de sódio (NPS) em anéis aórticos de ratas Wistar tratadas com a MIB nas doses de 25 e 50 mg/kg em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol 20%



Os valores são representados como a média $\pm$ EPM de $n=8$ animais por grupo. **** $p<0,0001$ vs Etanol 20%. One-way ANOVA seguido do pós-hoc de Dunnett.

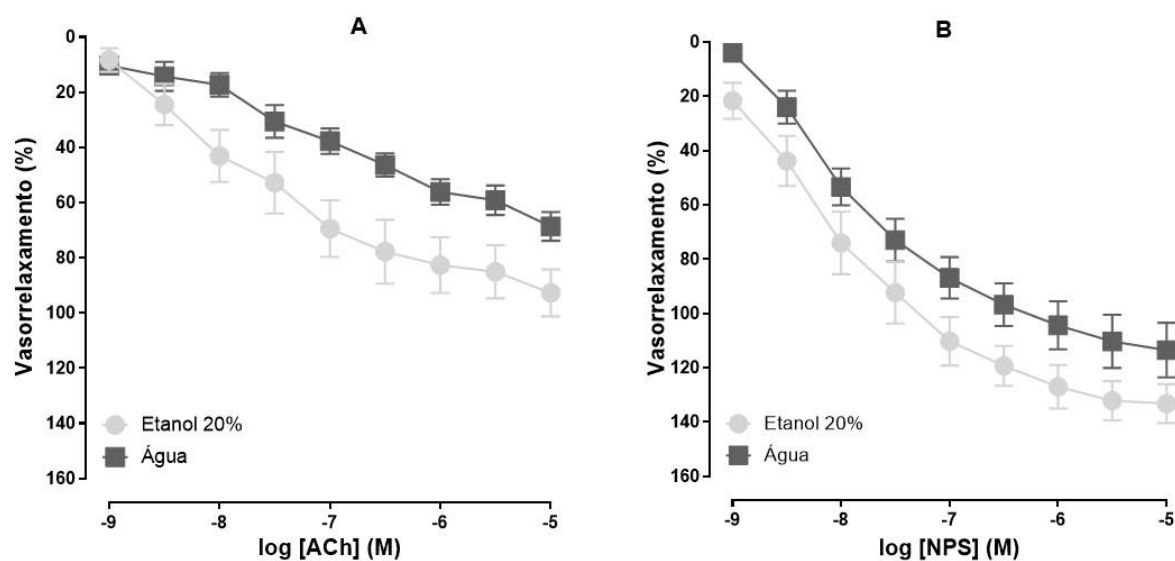
Fonte: Elaboração Própria, 2025.

Um estudo realizado em ratos Wistar machos avaliou as alterações vasculares e autonômicas decorrentes do consumo crônico de etanol, observando uma responsividade vascular aumentada ao NPS, o que indica que os efeitos do etanol sobre a função vascular são independentes da presença do endotélio (Crestani *et al.*, 2014). Adicionalmente, a potencialização da resposta vascular ao nitroprussiato em animais tratados com MIB (25 mg/kg) sugere que os compostos bioativos presentes na manteiga podem melhorar a capacidade do tecido vascular de responder ao NO, possivelmente restaurando o equilíbrio entre óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio na parede vascular.

Ao comparar os efeitos do etanol sobre a vasodilatação dependente e independente do endotélio, nota-se de que o relaxamento vascular induzido pela ACh (Gráfico 20A) foi inferior àquele promovido pelo NPS (Gráfico 20B) em aortas de animais expostos ao etanol. Isso reforça a hipótese de que o consumo crônico dessa substância não compromete diretamente a ação do NO sobre o músculo liso vascular, mas sua síntese e/ou liberação pelas células endoteliais. De

modo semelhante, estudos realizados em humanos com hipertensão arterial demonstraram uma resposta vasodilatadora à ACh quando comparada àquela induzida por NPS em artérias braquiais e coronárias, evidenciando que a disfunção endotelial está predominantemente associada à produção de NO, e não à sua ação efetora (Cockcroft *et al.*, 1994).

Gráfico 20 – Comparativo da responsividade à acetilcolina e ao nitroprussiato de sódio (NPS) em anéis aórticos de ratas Wistar em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol. Os valores são representados como a média $\pm$ EPM de n=8 animais por grupo



Fonte: Elaboração Própria, 2025.

CONCLUSÃO

A realização de estudos pré-clínicos com fêmeas é fundamental para a compreensão das diferenças sexuais na fisiopatologia das doenças cardiovasculares e na resposta a intervenções terapêuticas. Nesse contexto, a inclusão de fêmeas contribui para a obtenção de resultados mais representativos e com maior potencial de translação para a população feminina, além de possibilitar a identificação de efeitos sexoespecíficos dos compostos bioativos presentes na manteiga de *Platonia insignis*.

O presente estudo confirmou que a MIB possui efeitos farmacológicos promissores em modelo de estresse oxidativo induzido por etanol. Os parâmetros bioquímicos relacionados ao estado nutricional e à função hepática não foram significativamente alterados, indicando segurança do tratamento.

A MIB 50 mg/kg aumentou os níveis de glutathiona reduzida (GSH), sugerindo ação antioxidante, e apresentou efeito hepato e cardioprotetor, atenuando significativamente as lesões induzidas pelo etanol. A dose de 25 mg/kg modulou a atividade da mieloperoxidase (MPO), evidenciando efeito anti-inflamatório. Em relação à função vascular, a MIB 50 mg/kg promoveu recuperação parcial da hiporresponsividade à fenilefrina, enquanto a dose de 25 mg/kg potencializou o relaxamento induzido por nitroprussiato de sódio, demonstrando preservação da função endotelial.

Esses resultados indicam que a MIB é capaz de modular o estresse oxidativo, reduzir processos inflamatórios e proteger órgãos-alvo, reforçando seu potencial como agente natural para o manejo de alterações cardiovasculares.

Para consolidar o potencial terapêutico da manteiga industrializada de bacuri, sugerem-se estudos futuros envolvendo ensaios clínicos para avaliação de segurança e eficácia em humanos, investigações moleculares para a elucidação dos mecanismos de ação e a otimização da formulação visando sua aplicação farmacêutica

REFERÊNCIAS

- ACUÑA, Ulyana Muñoz; JANČOVSKI, Nikola; KENNELLY, Edward J. Polyisoprenylated benzophenones from Clusiaceae: potential drugs and lead compounds. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 16, p. 1560-1580, 2009. DOI: 10.2174/156802609789909830. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19903162/>. Acesso em: 10 jul. de 2025.
- AFZAL, Sheryar; *et al.* From imbalance to impairment: the central role of reactive oxygen species in oxidative stress-induced disorders and therapeutic exploration. **Front Pharmacol**, Oct 18;14:1269581, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1269581. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/view>. Acesso em: 02 jul. 2024.
- AGRA, Maria de Fátima; FREITAS, Patrícia França de; BARBOSA-FILHO, José Maria. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy**, Curitiba, v. 17, n. 1, p. 114–140, jan./mar. 2007. ISSN 0102-695X. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/>. Acesso em: 10 jul. de 2025.
- AGUAYO-MORALES, Hilda; *et al.* Plant Antioxidants: Therapeutic Potential in Cardiovascular Diseases. **Compounds**, 4(3):479-502, 2024. DOI: 10.3390/compounds4030029. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2673-6918/4/3/29>. Acesso em: 02 jul. 2024.
- AHMED, Osama Mohamed; MAHMOUD, Ayman Moawad; ABDEL-MONEIM, Adel; ASHOUR, Mohamed B. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of hesperidin and naringin in high fat diet/streptozotocin type 2 diabetic rats. **Life Science Journal**, v. 8, n. 4, p. 91–101, 2011. ISSN: 1097-8135. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/view>. Acesso em: 10 jul. de 2025.
- ALBUQUERQUE, Jorge M. M.; *et al.* Investigação do perfil fitoquímico do extrato etanólico das folhas da *Platonia insignis* Mart. In: ENCONTRO NACIONAL DE QUÍMICA E SUSTENTABILIDADE, 4., 2024, Teresina-PI. **Anais...** Teresina: Universidade Estadual do Piauí – UESPI, 5-7 jun. 2024. Disponível em: <https://www.abq.org.br/enquis/trabalhos/view>. Acesso em: 10 jul. de 2025.
- AL DISI, Sara; ANWAR, M. Akhtar; EID, Ali H. Anti-hypertensive Herbs and their Mechanisms of Action: Part I. **Frontiers in Pharmacology**. Jan 19;6:323, 2016. DOI: 10.3389/fphar.2015.00323. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717468/>. Acesso em: 06 mai. 2024.
- ALFADDAGH, Abdulhamied; *et al.* Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics. **American Journal Preventive Cardiology**, Nov 21;4:100130, 2020. DOI: 10.1016/j.ajpc.2020.100130. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8315628/>. Acesso em: 08 jul. 2024.
- ALI, Muhammad Arif; FAHAD, Shah; HAIDER, Idrees; AHMED, Niaz; AHMAD, Shakeel; HUSSAIN, Sajjad; ARSHAD, Muhammad. Oxidative stress and antioxidant defense in plants exposed to metal/metalloid toxicity. In: HASANUZZAMAN, Mirza; FOTOPOULOS, Vasileios; NAHAR, Kamrun; FUJITA, Masayuki (org.). **Reactive oxygen, nitrogen and sulfur species in plants: production, metabolism, signaling and defense mechanisms.**

Hoboken: John Wiley & Sons, 2019. p. 353–370. ISBN 978-1-119-46869-1. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119468677.ch15>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/view>. Acesso em: 10 jul. de 2025.

ALLEN, Andrew; ZHUO, Jialong; MENDELSON, Frederick. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. **American Journal of Hypertension**. 13:31S-38S, 2000. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00249-6. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajh/article>. Acesso em: 10 jan. 2021.

ALVEZ-BEZERRA, Michele; COHEN, David E. Triglyceride Metabolism in the Liver. **Comprehensive Physiology**, 2017 Dec 12;8(1):1-8, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6376873/>. Acesso em: 07 jul. 2024. DOI: 10.1002/cphy.c170012.

ANAKWUE, Angel-Mary; ANAKWUE, Raphael; OKEJI, Mark; IDIGO, Felicitas; AGWU, Kenneth; NWOGU, Uloma. Sonographic assessment of petroleum-induced hepatotoxicity in Nigerians: does biochemical assessment underestimate liver damage? **African Health Sciences**, v. 17, n. 1, p. 270–277, mar. 2017. DOI: 10.4314/ahs.v17i1.33. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5636259/#ref-list1> Acesso em 16 nov. 2025

ANCION, Arnaud; et al. A Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril. **Cardiol Ther**. Dec;8(2):179-191, 2019. DOI: 10.1007/s40119-019-00150-w. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6828891/>. Acesso em: 08 set. 2024.

ANDRABI, Syed Muntazir; SHARMA, Navatha Shree; KARAN, Anik; SHAHRIAR, S. M. Shatil; CORDON, Brent; MA, Bing; XIE, Jingwei. Nitric oxide: physiological functions, delivery, and biomedical applications. **Advanced Science (Weinh)**, v. 10, n. 30, e2303259, out. 2023. DOI: [10.1002/advs.202303259](https://doi.org/10.1002/advs.202303259). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10602574/>. Acesso em: 4 set. 2025.

ANDRÉS, Celia María Curieses; PÉREZ DE LA LASTRA, José Manuel; ANDRÉS JUAN, Celia; PLOU, Francisco J.; PÉREZ-LEBEÑA, Eduardo. Chemistry of hydrogen peroxide formation and elimination in mammalian cells, and its role in various pathologies. **Stresses**, v. 2, n. 3, p. 256–274, 2022. DOI: [10.3390/stresses2030019](https://doi.org/10.3390/stresses2030019). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2673-7140/2/3/19>. Acesso em: 4 ago. 2025.

ARANDA-RIVERA, Ana Karina; Cruz-Gregorio; et al. RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts. **Oxygen**, 2(4):437-478, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/oxygen2040030>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2673-9801/2/4/30>. Acesso em: 12 set. 2024.

ARAÚJO, Gabrielle Guimarães; SOUZA, Thaís Caroline de Jesus; FLOR, Nicole Silva; SILVA, Alice Joana Souza Vieira da; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra de. Linoleic acid in the prevention of acute myocardial infarction: an integrative review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, e390101422260, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22260>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22260>. Acesso em: 29 ago. 2025.

ARAÚJO, Messias Antônio de; MENEZES, Bruno Soares; LOURENÇO, Clauber;

CORDEIRO, Elisângela Rosa; GATTI, Renata Rispoli; GOULART, Luiz Ricardo. The A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type-1 Receptor in Acute Myocardial Infarction. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 5, p. 462-466, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004001700007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/view>. Acesso em: 15 fev. 2021

ARAUJO, Thaís da Silva; et al. Adjuvant-induced arthritis promotes vascular hyporesponsiveness to phenylephrine through a nitric oxide-related mechanism. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 57: e13304, ISSN 1414-431X, 2024. DOI: 10.1590/1414-431X2024e13304. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmbr/view>. Acesso em: 24 jul. de 2024.

ARAÚJO, Yuri Barbosa; ALMEIDA, Ana Beatriz Rocha; VIANA, Márcio Fellipe Menezes; MENEGUZ-MORENO, Rafael Alexandre. Uso de índices aterogênicos como métodos de avaliação das doenças ateroscleróticas clínicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 12, e20230418, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230418>.

ARCANJO, Daniel Dias Rufino; *et al.* Garcinielliptone FC, a polyisoprenylated benzophenone from *Platonia insignis* Mart., promotes vasorelaxant effect on rat mesenteric artery. **Natural Product Research**, v. 28, n. 12, p. 923-927, 2014. DOI: 10.1080/14786419.2014.889136. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24579922/>. Acesso em: 10 jul. de 2025.

ARENDHORST, Willaim J.; VENDROV, Aleksandr E.; KUMAR, Nitin; GANESH, Santhi K.; MADAMANCHI, Nageswara R. Oxidative stress in kidney injury and hypertension. **Antioxidants**, v. 13, n. 12, p. 1454, 2024. DOI: [10.3390/antiox13121454](https://doi.org/10.3390/antiox13121454). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/12/1454>. Acesso em: 4 ago. 2025.

AROCA-CREVILLÉN, Alejandra; Vicanolo, Tommaso; OVADIA, Samuel; HIDALGO, Andrés. Neutrophils in Physiology and Pathology. **Annual Review of Pathology**, 24;19:227-259, 2024. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-051222-015009. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11060889/>. Acesso em: 10 set. 2024.

ARQUES, Stephane. Serum albumin and cardiovascular disease: State-of-the-art review. **Annales de Cardiologie et d'Angéiologie**, v. 69, n. 4, p. 192–200, out. 2020. DOI: 10.1016/j.ancard.2020.07.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/view>. Acesso em: 24 out. 2025.

ASANTEWAA, Gloria; *et al.* Glutathione synthesis in the mouse liver supports lipid abundance through NRF2 repression. **Nature Communications**, v. 15, p. 6152, 2024. DOI: 10.1038/s41467-024-50454-2. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 18 nov. 2025.

AYYAPPAN, Janeesh Plakkal; LIZARDO, Kezia; WANG, Sean; YURKOW, Edward; NAGAJYOTHI, Jyothi F. Inhibition of SREBP improves cardiac lipidopathy, improves endoplasmic reticulum stress, and modulates chronic Chagas cardiomyopathy. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 3, e014255, 4 fev. 2020. DOI: 10.1161/JAHA.119.014255. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31973605/>. Acesso em: 29 out. 2025.

- AYYASAMY, Rathinam; LEELAVINOTHAN, Pari. Myrtenal alleviates hyperglycaemia, hyperlipidaemia and improves pancreatic insulin level in STZ-induced diabetic rats. **Pharmaceutical Biology**, 54 (11), 2521–2527, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1168852>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2016.1168852#abstract>. Acesso em: 04 jul. 2024.
- BAHARVAND-AHMADI B, Babak; BAHMANI, Mahmoud; TAJEDDINI P, Pegah; et al. An ethnobotanical study of medicinal plants administered for the treatment of hypertension. **Journal of Renal Injury Prevention**, 5(3):123-128, 2016. DOI: 10.15171/jrip.2016.26. Disponível em: <https://www.ncbi/view>. Acesso em: 15 jan. 2021.
- BAHIA, Luciana; AGUIAR, Luiz G. K. de; VILLELA, Nivaldo Ribeiro; BOTTINO, Daniel; BOUSKELA, Eliete. O endotélio na síndrome metabólica. Arquivos Brasileiros de **Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 291–303, abr. 2006. DOI: 10.1590/S0004-27302006000200015. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 4 ago. 2025.
- BALABAN, Robert S; NEMOTO, Shino; FINKEL, Toren. Mitochondria, oxidants, and aging. **Cell**. Estados Unidos, Feb 25;120(4):483-95, 2005. ISSN: 1097-4172. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.001 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734681/>. Acesso em: 04 mai. 2024.
- BARADARAN, Azar; NASRI, Hamid; RAFIEIAN-KOPAEI, Mahmoud. Oxidative stress and hypertension: possibility of hypertension therapy with antioxidants. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 19, n. 4, p. 358–367, Apr. 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4115353/>. Acesso em: 10 jul. de 2025.
- BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira; COSTA, Neuza Maria Brunoro; ALFENAS, Rita de Cássia Gonçalves; DE PAULA, Sérgio Oliveira; RODRIGUES MINIM, Valéria Paula; BRESSAN, Josefina. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, jul./ago. 2010. DOI: 10.1590/S1415-52732010000400013. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 29 out. 2025.
- BARROSO, Graziela Maciel; Costa, Cecília C.; Guimarães, Elsie F.; Ichaso, Carmen L.; Peixoto, Ariane. L. **Sistemática de angiospermas do Brasil**. 2. ed. Viçosa, MG: UFV, 2002. v. 1, 304p
- BARROSO, Weimar Kunz Sebba; RODRIGUES, Cibele Isaac Saad; BORTOLOTTTO, Luiz Aparecido; et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial** - 2020. São Paulo: Arq. Bras. Cardiol., v. 116, n. 3, p. 516-658, mar. 2021. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/view>. Acesso em: 05 mai. 2024.
- BARTOSZ, Grzegorz. Reactive oxygen species: destroyers or messengers? **Biochem Pharmacol**, 77(8):1303-15, 2009. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.11.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19071092/>. Acesso em: 30 jul. 2024.
- BASÍLIO, Ionaldo José Lima Diniz; AGRA, Maria de Fátima; ROCHA, Emerson Antonio; LEAL, Crislane Kieva Abreu; ABRANTES, Hálamo Figueiredo. Estudo farmacobotânico comparativo das folhas de *Hyptis pectinata* (L.) Poit. e *Hyptis suaveolens* (L.) Poit.

(Lamiaceae). **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 25, n. 4, p. 518-525, 2006. ISSN 0326-2383. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos>. Acesso em 15 maio 2021

BATEMAN, D. Nicholas; DEAR, James W. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. **Toxicol Res (Camb)**, Apr 29;8(4):489-498, 2019. In: **Toxicol Res (Camb)**. Jun 05;12(4):709, 2023. DOI: 10.1039/c9tx00002j. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6610312/>. Acesso em: 04 jul. 2024.

BATINIC-HABERLE, Ines; TOVMASYAN, Artak; SPASOJEVIC, Ivan. An educational overview of the chemistry, biochemistry and therapeutic aspects of Mn porphyrins – from superoxide dismutation to H₂O₂-driven pathways. **Redox Biology**, v. 5, p. 43–65, ago. 2015. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4392060/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

BATISTA, W. P. **Obtenção de flavonoides e pectina a partir de resíduos industriais de Citrus sp. e Platanus insignis Mart.** 2013. 113 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Rede Nordeste de Biotecnologia, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza. Disponível em: <http://siduece.uece.br/siduece/view>. Acesso em: 16 out. 2025.

BATTY, Matthew; BENNETT, Martin R.; YU, Emma. The role of oxidative stress in atherosclerosis. **Cells**, v. 11, n. 23, p. 3843, 30 nov. 2022. DOI: 10.3390/cells11233843. PMCID: PMC9735601. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9735601/>. Acesso em: 10 jul. de 2025.

BENTES, M. H. S.; *et al.* Estudo químico das sementes de bacuri. **Acta Amazonica**, v. 16, n. único, p. 363-368, 1986. DOI: 10.1590/1809-43921986161368. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 10 jul. de 2025.

BERGAMINI, Stefania; *et al.* N-acetylcysteine inhibits *in vivo* nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase. **Nitric Oxide**, v. 5, n. 4, p. 349–360, set. 2001. Doi: <https://doi.org/10.1006/niox.2001.0356>. Disponível em: <https://www.researchgate.net/view>. Acesso em: 13 nov. 2025.

BERGONSO, Thais Helena Desjardins. **Valores bioquímicos referenciais de javali (Sus scrofa scrofa, Linnaeus, 1758), confinados em fazendas do Estado de São Paulo.** 2007. 74 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/89142>. Acesso em: 5 nov. 2025.

BERNATOVA, Iveta. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? **Biomed Research International**, v. 2014, p. 1–14, 2014. DOI: 10.1155/2014/598271. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3971506/> Acesso em: 11 nov. 2025.

BESSA, N. G. F. de; BORGES, Jaqueline Cibele Moreira; BESERRA, Fernando Pereira; *et al.* Prospecção fitoquímica preliminar de plantas nativas do cerrado de uso popular medicinal pela comunidade rural do assentamento vale verde - Tocantins. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. 15(4):692-707, 2013. DOI: 10.1590/s1516-05722013000500010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/view>. Acesso em: 17 jan. 2021.

BESSEMBINDERS, Kirsten; WIELDERS, Jos; VAN DE WIEL, Albert; Severe Hypertriglyceridemia Influenced by Alcohol (SHIBA). **Alcohol and Alcoholism**, Mar-Apr;46(2):113-6, 2011. DOI: 10.1093/alcalc/agq088. Disponível em: <https://academic.oup.com/alcalc/article>. Acesso em: 07 jul. 2024.

BEUTLER, E.; DURON, O.; KELLY, B. M. Improved method for the determination of blood glutathione. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 61, p. 882-888, May 1963. Disponível em: <https://www.scienceopen.com/view>. Acesso em: 9 abr. 2024.

BEZERRA, Érika Alves; *et al.* Biflavones from *Platonia insignis* Mart. flowers promote in vitro antileishmanial and immunomodulatory effects against internalized amastigote forms of *Leishmania amazonensis*. **Pathogens**, v. 10, n. 9, p. 1166, 10 set. 2021. DOI: 10.3390/pathogens10091166. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8469084/>. Acesso em: 10 jul. de 2025.

BEZERRA, Érika Alves; *et al.* Garcinielliptone FC: efeitos seletivos anti-amastigote e imunomodulatórios em macrófagos infectados por *Leishmania amazonensis*. **Toxicology in Vitro**, v. 63, p. 104750, mar. 2020. DOI: 10.1016/j.tiv.2019.104750. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 10 jul. de 2025.

BHATTACHARYYA, Asima; CHATTOPADHYAY, Ranajoy; MITRA, Sankar; CROWE, Sheila E. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. **Physiol Rev**. Apr;94(2):329-54, 2014. DOI: 10.1152/physrev.00040.2012. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4044300/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

BIRBEN, Esra; *et al.* Oxidative Stress and Antioxidant Defense. **World Allergy Organization Journal**, Volume 5, Issue 1, Pages 9-19, 2012. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182439613. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488923/>. Acesso em: 02 set. 2024.

BOHNSACK, John Peyton; PATEL, Vraj K.; MORROW, A Leslie. Ethanol Exposure Regulates Gabra1 Expression via Histone Deacetylation at the Promoter in Cultured Cortical Neurons. **J Pharmacol Exp Ther**, Oct;363(1):1-11, 2017. DOI: 10.1124/jpet.117.242446. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 23 jul. 2024.

BOLLI, Roberto. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: An overview. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 5, supl. 2, p. 249-268, mar. 1991. DOI: 10.1007/BF00054747. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00054747>. Acesso em: 20 out. 2025.

BORDY, Romain; *et al.* Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. **Nat Rev Rheumatol**, 14: 404-420, 2018. DOI: 10.1038/s41584-018-0022-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41584-018-0022-8>. Acesso em: 20 jul. 2024.

BORGES, Larissa Barbosa. **Avaliação da resposta antioxidante mediada pelo extrato de *Platonia insignis* em células expostas à radiação ultravioleta**. 2015. Relatório (Programa Institucional de Iniciação Científica – PIBIC 2014) – Universidade Federal do Amazonas, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Departamento de Apoio à Pesquisa, Manaus. Disponível em: <https://riu.ufam.edu.br/bitstream/view>. Acesso em: 16 out. 2025.

BOUTIN, Charlie; CLÉMENT, Camille; RIVOAL, Jean. Post-translational modifications to cysteine residues in plant proteins and their impact on the regulation of metabolism and signal transduction. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 18, p. 9845, set. 2024. DOI: [10.3390/ijms25189845](https://doi.org/10.3390/ijms25189845). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/18/9845>. Acesso em: 4 ago. 2025.

BRADLEY, P. P.; PRIEBAT, D. A.; CHRISTENSEN, R. D.; ROTHSTEIN, G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 206-209, Mar. 1982. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12506462. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6276474/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

BRANDÃO, A. A. *et al.* Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2025. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 122, n. 9, p. e20250624, 2025. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250624>. Disponível em: <https://abccardiol.org/wp-content/view>. Acesso em: 8 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)**, 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/view>. CID 10-Capítulos I00 I99. Acesso em: 19 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório aponta que número de adultos com hipertensão aumentou 3,7% em 15 anos no Brasil**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/noticias/2022/maio/relatorio-aponta-que-numero-de-adultos-com-hipertensao-aumentou-3-7-em-15-anos-no-brasil>. Acesso em: 20 mar. 2025

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Alimentos regionais brasileiros**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 484 p. ISBN 978-85-334-2145-5. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/view>. Acesso em: 20 out. 2025.

BRIONES, Ana; TOUYZ, Rhian. Oxidative stress and hypertension: current concepts. **Current Hypertension Reports**, 12(2):135-142, 2010. DOI: 10.1007/s11906-010-0100-z. Disponível em: <https://link.springer.com/article>. Acesso em: 15 jan. 2021.

BRODKIN, C. A. *et al.* Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 52, n. 10, p. 679–685, out. 1995. DOI: 10.1136/oem.52.10.679. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1128334/>. Acesso em: 16 nov. 2025.

BROUWER, Nynke; LIU, Qian; HARRINGTON, David; *et al.* An ethnopharmacological study of medicinal plants in new south wales. **Molecules**, 10:1252-1262, 2005. DOI: 10.3390/10101252. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/10/10/1252>. Acesso em: 20 jan. 2021.

BROWN, David I.; GRIENDLING, Kathy K. Regulation of signal transduction by reactive oxygen species in the cardiovascular system. **Circulation Research**, v. 116, n. 3, p. 531–549, jan. 2015. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303584. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4392388/>. Acesso em: 4 set. 2025.

BUFFON, Antonino; SANTINI, Stefano. A; RAMAZZOTTI, Vito; *et al.* Large, sustained cardiac lipid peroxidation and reduced antioxidant capacity in the coronary circulation after brief episodes of myocardial ischemia. **J Am Coll Cardiol**. Estados Unidos, Mar 1;35(3):633-9, 2000. ISSN: 1558-3597. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00581-1. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/82692122.pdf>. Acesso em: 05 mai. 2024.

CAGLIKULEKCI, Mehmet; *et al.* Effect of N-acetylcysteine on blood and tissue lipid peroxidation in lipopolysaccharide-induced obstructive jaundice. **Journal of Investigative Surgery**, v. 19, n. 3, p. 175–184, 2006. DOI: 10.1080/08941930600674702. Disponível e: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809227/>. Acesso em: 18 nov. 2025.

CALABRIA, Lalita M; EMERENCIANO, Vicente P; SCOTTI, Marcus T; MABRY, Tom J. Systematics, Evolution, and Biogeography of Compositae Cap 5. In: FUNK, V.A. **International Association for Plant Taxonomy: secondary chemistry of compositae**. Bratislava, Slovakia, 2009. ISBN: 978-3-9501754-3-1. Disponível em: <https://www.compositae.org/view>. Acesso em: 02 fev. 2021

CALIXTO, João B; SIQUEIRA JÚNIOR, Jarbas M. **Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios**. Bahia Medical Gazette. Bahia, 78 (Suplemento 1):98-106, 2008. Disponível em: <https://gmbahia.ufba.br/view>. Acesso em: 01 fev. 2021.

CALZAVARA, Batista Benedito Gabriel. Fruteiras: abieiro, abricozeiro, bacurizeiro, biribazeiro, cupuaçuzeiro. Belém, PA: IPEAN, 1970. (IPEAN. **Culturas da Amazônia**, v. 1, n. 2). Folheto. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/view>. Acesso em: 20 jul. 2025.

CALZETTA, Luigino; ROGLIANI, Paola; FACCIOLO, Francesco; RINALDI, Barbara; CAZZOLA, Mario; MATERA, Maria Gabriella. N-acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an *ex vivo* model of COPD exacerbation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 1–8, jul. 2018. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.011>. Acesso em: 13 nov. 2025.

CAMELO JUNIOR, Antonio Edmilson; *et al.* Dinâmica e estrutura de populações no cerrado maranhense. Revista Arquivos Científicos (IMMES), Macapá, AP, v. 6, n. 1, p. 1-9, 2023. ISSN 2595-4407. Disponível em: <https://arqcientificosimmes.emnuvens.com.br/view>. Acesso em: 20 jul. 2025.

CAMMISOTTO, Vittoria; *et al.* The Role of Antioxidants Supplementation in Clinical Practice: Focus on Cardiovascular Risk Factors. **Antioxidants**. 10(2):146, 2021. DOI: 10.3390/antiox10020146. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/2/146>. Acesso em: 02 set. 2024.

CAMPOS, Ruy R. Oxidative stress in the brain and arterial hypertension. **Hypertension Research**, v. 32, p. 1047–1048, nov. 2009. DOI: [10.1038/hr.2009.180](https://doi.org/10.1038/hr.2009.180). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/hr2009180>. Acesso em: 4 nov. 2025.

CAO, Bin. Cellular Components: Proteins and Their Crucial Role in Cell Function. **Journal of Biochemistry Research**, v. 6, n. 3, p. 55-57, 29 Jun. 2023.

DOI: 10.37532/oabr.2023.6(3).55-57. Disponível em:
<https://www.openaccessjournals.com/article>. Acesso em: 10 jun. 2024.

CARVALHO, José Edmar Urano de. Aspectos botânicos, origem e distribuição geográfica do bacurizeiro. In: LIMA, Maria da Cruz (org.). **Bacuri:** (*Platonia insignis* Mart.-Clusiaceae). Agrobiodiversidade. São Luís: Instituto Interamericano de Cooperação para a Agricultura, 2007. p. 17-28. 1. ed. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/slideshow/bacuri-agrobiodiversidade-22440341/22440341>. Acesso em: 20 jul. 2025.

CARVALHO, José Edmar Urano de; NASCIMENTO, Walnice Maria Oliveira do. **Bacuri:** *Platonia insignis*. Buenos Aires: Instituto Interamericano de Cooperação para a Agricultura (IICA); Programa Cooperativo de Investigação Agrícola para o Cone Sul (PROCISUR), 2018. 29 p. [Folheto]. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/view>. Acesso em: 20 jul. 2025.

CARVALHO, José Edmar Urano de; NASCIMENTO, Walnice Maria Oliveira do; MÜLLER, Carlos Hans. **Características físicas e de germinação de sementes de espécies frutíferas nativas da Amazônia.** Belém, PA: Embrapa-CPATU, 1998. 18 p. (Boletim de Pesquisa 203). Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/376633>. Acesso em: 20 jul. 2025.

CAVALCANTE, Antonio do Nascimento; *et al.* Elaboration and characterization of the inclusion complex between β -cyclodextrin and the anticholinesterase 2-oleyl-1,3-dipalmitoyl-glycerol extracted from the seeds of *Platonia insignis* Mart. **Journal of Molecular Structure**, v. 1177, p. 286-301, 5 fev. 2019. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.09.067. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 15 jul. 2025.

CAVALCANTE, Antonio do Nascimento; *et al.* Toxicity, cytotoxicity, mutagenicity and in vitro antioxidant models of 2-oleyl-1,3-dipalmitoyl-glycerol isolated from the hexane extract of *Platonia insignis* MART seeds. **Toxicology Reports**, v. 7, p. 209–216, 2020. DOI: [10.1016/j.toxrep.2020.01.014](https://www.sciencedirect.com/science/article). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 29 ago. 2025.

CAVALCANTE, Paulo B. **Frutas comestíveis na Amazônia.** 7. ed. rev. e atual. Belém, PA: Museu Paraense Emílio Goeldi, 2010. 280 p. (Coleção Adolpho Ducke). ISBN 978-85-61377-40-3.

CAZZOLA, M.; CALZETTA, L.; FACCILOLO, F., ROGLIANI, P. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. **Respir Res.** 2017 Jan 24;18(1):26. DOI: 10.1186/s12931-016-0500-y. Disponível em: <https://pubmed/view>. Acesso em 11. Nov. 2025.

CELLI, Romulo; ZHANG, Xuchen. Pathology of alcoholic liver disease. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 2, n. 2, p. 103–109, 15 jun. 2014. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00010. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4521259/>. Acesso em: 15 nov. 2025.

CENI, Elisabetta; MELLO, Tommaso; GALLI, Andrea. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 47, p. 17756–17772, 21 dez. 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17756.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4273126/> Acesso em: 15 nov. 2025

CERON, Carla S.; *et al.* Chronic ethanol consumption increases vascular oxidative stress and the mortality induced by sub-lethal sepsis: potential role of iNOS. **European Journal of Pharmacology**, v. 825, p. 39–47, abr. 2018. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.02.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438701/>. Acesso em: 5 ago. 2025.

CERVANTES GRACIA, Karla; LLANAS-CORNEJO, Daniel; HUSI, Holger. CVD and Oxidative Stress. **Journal of Clinical Medicine**. 6(2):22, 2017. DOI: 10.3390/jcm6020022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 02 ago. 2024.

CHAIKIJURAJAI, Thanat; Tang, W. H. Wilson. Myeloperoxidase: a potential therapeutic target for coronary artery disease. **Expert Opin Ther Targets**. Jul;24(7):695-705, 2020. DOI: 10.1080/14728222.2020.1762177. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7387188/>. Acesso em: 02 set. 2024.

CHAN, Thomas C.K.; SUTTER, Morley C. Ethanol consumption and blood pressure. **Life Sciences**, v. 33, n. 20, p. 1965–1973, 14 nov. 1983. DOI: 10.1016/0024-3205(83)90734-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0024320583907348>. Acesso em: 5 ago. 2025.

CHANDRAN, R.; ABRAHAMSE, H. Identifying plant-based natural medicine against oxidative stress and neurodegenerative disorders. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 8648742, 15 set. 2020. DOI: 10.1155/2020/8648742. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7519196/>. Acesso em: 15 jul. 2025

CHANDRAN, R.; SAJEESH, T.; THANGARAJ, P. Total phenolic content, anti-radical property and HPLC profiles of *Caralluma diffusa* (Wight) N.E. Br. **Journal of Biologically Active Products from Nature**, v. 4, n. 3, p. 188-195, set. 2014. DOI: 10.1080/22311866.2014.933082. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication>. Acesso em: 15 jul. 2025.

CHANG, Xing; *et al.* Natural Drugs as a Treatment Strategy for Cardiovascular Disease through the Regulation of Oxidative Stress. **Oxid Med Cell Longev**. Sep 27;2020:5430407, 2020. DOI: 10.1155/2020/5430407. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537704/>. Acesso em: 30 ago. 2024.

CHAUDHARY, Priya; *et al.* Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. **Frontiers Chemistry**, May 10:11:1158198, 2023. DOI: 10.3389/fchem.2023.1158198. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10206224/>. Acesso em: 11 ago. 2024.

CHEN, Qishan; *et al.* Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases. **Br J Pharmacol**. Apr;175(8):1279-1292, 2018. DOI: 10.1111/bph.13828. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5867026/>. Acesso em: 09 set. 2024.

CHEN, Tsung-Hsien; WANG, Hsiang-Chen; CHANG, Chia-Jung; LEE, Shih-Yu. Mitochondrial glutathione in cellular redox homeostasis and disease manifestation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 2, p. 1314, 2024. DOI: 10.3390/ijms25021314. Disponível em: <https://www.mdpi.com/view>. Acesso em: 5 nov. 2025.

CHEN, Ying; HAN, Ming; MATSUMOTO, Akiko; WANG, Yewei; THOMPSON, David C.; VASILIOU, Vasilis. Glutathione and transsulfuration in alcohol-associated tissue injury and carcinogenesis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1032, p. 37–53, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-98788-0_3. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6743726/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

CHEN, Zhenjuan; WU, Ancheng; JIN, Hongmei; LIU, Fuhui. β -Sitosterol attenuates liver injury in a rat model of chronic alcohol intake. **Archives of Pharmacal Research**, v. 43, n. 11, p. 1197–1206, nov. 2020. DOI: 10.1007/s12272-020-01271-w. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155166/>. Acesso em: 29 out. 2025.

CHIEN, Shih-Chieh; *et al.* Association of low serum albumin concentration and adverse cardiovascular events in stable coronary heart disease. **International Journal of Cardiology**, v. 241, p. 1–5, 15 ago. 2017. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.003. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 24 out. 2025.

CLARO, Itamar Bento; *et al.* Evaluation of histopathological examinations of the cervix diagnosed as "other neoplasms" on the Cancer Information System, Brazil, 2013-2020: a descriptive study. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, 31(3):e2022466, 2022. DOI: 10.1590/S2237-96222022000300012. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 13 ago. 2024.

COCKCROFT, John R.; CHOWIENCZYK, Philip J.; BENJAMIN, Nigel; RITTER, James M. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. **The New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 15, p. 1036-1040, 14 abr. 1994.

DOI: 10.1056/NEJM199404143301502. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199404143301502>. Acesso em: 5 nov. 2025.

COÊLHO, Angélica Gomes; *et al.* Solid lipid nanoparticles from *Platonia insignis* seeds, a Brazilian Amazon fruit: characterization, in vitro and in vivo toxicological and antioxidant activities. **Journal of Composites Science**, v. 7, n. 9, p. 368, 2023. DOI: 10.3390/jcs7090368. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2504-477X/7/9/368>. Acesso em: 15 Jul. 2025.

COÊLHO, Angélica Gomes. **Investigação químico-farmacológica da manteiga obtida da semente de *Platonia insignis* Mart. e desenvolvimento de derivado nanoestruturado para aplicação em produtos farmacêuticos**. 2021. 153 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Piauí, Rede Norte e Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Teresina.

COÊLHO, E. de S. *et al.* Emulgel based on amphotericin B and bacuri butter (*Platonia insignis* Mart.) for the treatment of cutaneous leishmaniasis: characterization and in vitro assays. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 10, p. 1713–1723, out. 2018. DOI: 10.1080/03639045.2018.1492610. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/03639045.2018.1492610>. Acesso em: 15 Jul. 2025.

COELHO, Juliana S.; *et al.* Alcoholic beverage consumption, changes in blood pressure, and incidence of hypertension in the Longitudinal Adult Health Study (ELSA-Brasil). **Nutrition**, v. 91-92, p. 111387, nov.-dez. 2021. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111387. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900721002495?via%3Dihub>.

Acesso em: 5 ago. 2025.

CONTRERAS-ZENTELLA, Martha Lucinda; VILLALOBOS-GARCÍA, Daniel; HERNÁNDEZ-MUÑOZ, Rolando. Ethanol Metabolism in the Liver, the Induction of Oxidant Stress, and the Antioxidant Defense System. **Antioxidants**. 11(7):1258, 2022. DOI: 10.3390/antiox11071258. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9312216/>. Acesso em: 22 jul. 2024.

CORDIANO, Raffaele; *et al.* Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update. **Molecules**. 28(16):5979, 2023. DOI: 10.3390/molecules28165979. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10457993/>. Acesso em: 18 jul. 2024.

CORREA-ARAGUNDE, Natalia; FORESI, Noelia; LAMATTINA, Lorenzo. O óxido nítrico é um sinal onipresente para manter o equilíbrio redox nas células vegetais: regulação da ascorbato peroxidase como estudo de caso. **J. Exp. Robô**. Inglaterra, 66, 2913-2921, 2015. ISSN: 1460-2431. DOI: 10.1093/jxb/erv073. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25750426/>. Acesso em: 25 abr. 2024.

COSTA, I. C. G. **Constituintes químicos e potencial farmacológico das cascas do caule de *Platonia insignis* Mart. (Clusiaceae)**. 2015. 186 f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal do Piauí, Teresina. Disponível em: <https://sucupira.capes.gov.br/view>. Acesso em: 18 jul. 2025.

COSTA, Jéssica Caroline de Freitas; HOSCHEID, Jaqueline. Perfil fitoquímico e avaliação da atividade antimicrobiana de extratos aquoso e etanólico de folhas de *Cecropia pachystachya*. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro, 12(2):175-185, 2018. ISSN: 2446-4775. DOI: 10.5935/2446-4775.20180016. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/27871>. Acesso em: 20 jan. 2021.

COSTA, Jéssica P.; ISLAM, Md. Torequl; SANTOS, Pauline; FERREIRA, Paula B. Evaluation of antioxidant activity of Phytol using non- and pre-clinical models. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 17, n. 999, dez. 2016. DOI: 10.2174/1389201017666161019155715. Disponível em: <https://www.researchgate.net/view>. Acesso em: 29 out. 2025.

COSTA JÚNIOR, J. S. *et al.* Cytotoxic and leishmanicidal properties of garcinielliptone FC, a prenylated benzophenone from *Platonia insignis*. **Natural Product Research**, v. 27, n. 4-5, p. 470-474, 2013b. DOI: 10.1080/14786419.2012.695363. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14786419.2012.695363>. Acesso em: 15 Jul. 2025.

COSTA JÚNIOR, J. S.; *et al.* Evaluation of antioxidant effects in vitro of garcinielliptone FC (GFC) isolated from *Platonia insignis* Mart. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 2, p. 293–299, jan. 2011a. ISSN 1996-0875.

COSTA JÚNIOR, J. S. da; *et al.* Evaluation of effects of ethanolic extract from *Platonia insignis* Mart. on pilocarpine-induced seizures. **Journal of Biological Sciences**, v. 10, n. 8, p. 747–753, 2010. DOI: 10.3923/jbs.2010.747.753. Disponível em: <https://scialert.net/abstract/?doi=jbs.2010.747.753>. Acesso em: 16 jul. 2025.

COSTA JÚNIOR, J. S. da; *et al.* Evaluation of possible antioxidant and anticonvulsant effects of the ethyl acetate fraction from *Platonia insignis* Mart. (bacuri) on epilepsy models. **Epilepsy & Behavior**, v. 22, n. 4, p. 678–684, dez. 2011b. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.09.021.

Disponível em: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(11\)00554-3/abstract](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(11)00554-3/abstract).

Acesso em: 16 jul. 2025

COSTA JÚNIOR, J. S.; *et al.* Investigation of biological activities of dichloromethane and ethyl acetate fractions of *Platonia insignis* Mart. seed. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 112, n. 1, p. 34–41, jan. 2013a. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00924.x.

Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2012.00924.x>. Acesso em: 16 Jul. 2025.

COSTA JÚNIOR, J. S. da; *et al.* Superoxide dismutase and catalase activities in rat hippocampus pretreated with garcinielliptone FC from *Platonia insignis*. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 4, p. 453–457, abr. 2012. DOI: 10.3109/13880209.2011.611146. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/view>. Acesso em: 16 jul. 2025.

COSTA, M. A. M. *et al.* Inhibitory effects against SARS-CoV-2 main protease (M^{pro}) of biflavonoids and benzophenones from the fruit of *Platonia insignis*. **Fitoterapia**, v. 173, p. 105784, mar. 2024. DOI: 10.1016/j.fitote.2023.105784. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 18 jul. 2025.

COTINGUIBA, George Gomes; Silva, Jeime Rocksane do Nascimento; Azevedo, Rhuanna Rackel de Sá; *et al.* Método de Avaliação da Defesa Antioxidante: Uma Revisão de Literatura. **J. Health Sci.** 15(3), 2015. DOI: 10.17921/2447-8938.2013v15n3p%25p. Disponível em: <https://journalhealthscience.pgsscogna.com.br/view>. Acesso em: 25 abr. 2024.

COVATTI, Chrissy Franca; SANTOS, Jessica Maurino dos; VICENTE, Amanda Aparecida de Souza; *et al.* Fatores de risco para doenças cardiovasculares em adultos e idosos de um hospital universitário. **Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria**, 36(1):24–30, 2016. ISSN: 0211-6057. DOI: 10.12873/361covatti. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5405200>. Acesso em: 10 abr. 2024.

CRESTANI, Carlos C.; *et al.* Cardiovascular alterations at different stages of hypertension development during ethanol consumption: time-course of vascular and autonomic changes. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 280, n. 2, p. 245–255, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 11 nov. 2025.

CUI, Yuqi; ZHU, Qiang; HAO, Hong; FLAKER, Gregory C.; LIU, Zhenguo. N-acetylcysteine and atherosclerosis: promises and challenges. **Antioxidants**, v. 12, n. 12, p. 2073, dez. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12122073>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/12/2073> Acesso em: 13 nov. 2025.

DAHER, Costantine F.; SLAIBY, Rita; HADDAD, Najib; BOUSTANY, Karim; BAROODY, George M. Effect of acute and chronic moderate red or white wine consumption on fasted and postprandial lipemia in the rat. **J Toxicol Environ Health A**. Jun;69(12):1117– 31, 2006. DOI: 10.1080/15287390500362279. Disponível em: <https://www.academia.edu/view>. Acesso em: 04 jul. 2024.

DAS, Kaushik; ROYCHOUDHURY, Aryadeep. Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. **Frontiers in**

Environmental Science, v. 2, art. 53, dez. 2014. DOI: 10.3389/fenvs.2014.00053. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article>. Acesso em: 6 nov. 2025.

DA SILVA, Ana Paula dos Santos C. L. *et al.* Behavioral and neurochemical studies in mice pretreated with garcinielliptone FC in pilocarpine-induced seizures. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [S.l.], v. 124, p. 305–310, set. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.05.021>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 21 Jul. 2025.

DA SILVA, Anderson França; *et al.* Antifungal and antivirulence activities of hydroalcoholic extract and fractions of *Platonia insignis* leaves against vaginal isolates of *Candida* species. **Pathogens**, Basel, v. 9, n. 2, p. 84, 28 jan. 2020. DOI: 10.3390/pathogens9020084. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/2/84>. Acesso em: 21 Jul. 2025.

DA SILVA, Gabriela Maria; *et al.* Nitric oxide as a central molecule in hypertension: focus on the vasorelaxant activity of new nitric oxide donors. **Biology**, v. 10, n. 10, p. 1041, out. 2021. DOI: 10.3390/biology10101041. Disponível em: <https://www.mdpi.com/view>. Acesso em: 11 nov. 2025.

DA SILVA PRADO, Lismare; *et al.* Evaluation of DNA damage in HepG2 cells and mutagenicity of Garcinielliptone FC, a bioactive benzophenone. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, Hoboken, v. 120, n. 6, p. 621–627, jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12753>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.12753>. Acesso em: 21 Jul. 2025.

DAY, Christopher P.; JAMES, Oliver F. W. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? **Hepatology**, v. 27, n. 6, p. 1463–1466, jun. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510270601>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/view>. Acesso em: 15 nov. 2025

DAY, Ed; RUDD, James H. F. Alcohol use disorders and the heart. **Addiction**. Sep;114(9):1670-1678, 2019. DOI: 10.1111/add.14703. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6771559/>. Acesso em: 12 ago.2024.

DE FREITAS, Flávio A. *et al.* Biological evaluation and quantitative analysis of antioxidant compounds in pulps of the Amazonian fruits bacuri (*Platonia insignis* Mart.), ingá (*Inga edulis* Mart.), and uchi (*Sacoglottis uchi* Huber) by UHPLC-ESI-MS/MS. **Journal of Food Biochemistry**, [S.l.], v. 42, n. 6, e12455, 30 out. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.12455>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/view>. Acesso em: 21 Jul. 2025.

DEL RÍO, Luis. ROS e RNS na fisiologia vegetal: uma visão geral. **J. Exp. Robô**, 66, 2827–2837, 2015. DOI: 10.1093/jxb/erv099. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873662/>. Acesso em: 04 mai. 2025.

DEMIDCHIK, Vadim. Mecanismos de estresse oxidativo em plantas: da química clássica à biologia celular. **Meio Ambiente. Exp. Robô**. Inglaterra, 109, 212–228, 2015. ISSN: 1460-2431. DOI: 10.1016/j.envexpbot.2014.06.021. Disponível em: <https://www.esalq.usp.br/view>. Acesso em: 25 abr. 2024.

DEMIRCI-ÇEKİÇ, Sema; ÖZKAN, Gulay; AVAN, Asli; et al. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. **J. Pharm. Biomed. Anal.** Londres, Feb 5;209:114477, 2022. ISSN: 1873-264X. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114477. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34920302/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

DENG, Xin-Sheng; Deitrich, Richard A. Ethanol metabolism and effects: nitric oxide and its interaction. **Curr Clin Pharmacol.** 2007 May;2(2):145-53. DOI: 10.2174/157488407780598135. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 20 jul. 2024.

DO NASCIMENTO CAVALCANTE, Antonio; *et al.* Toxicity, cytotoxicity, mutagenicity and in vitro antioxidant models of 2-oleyl-1,3-dipalmitoyl-glycerol isolated from the hexane extract of *Platonia insignis* MART seeds. **Toxicology Reports**, [S.l.], v. 7, p. 209–216, 27 jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.01.014>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997655/>. Acesso em: 21 Jul. 2025.

DONG, Yi; *et al.* Mechanisms underlying the xanthine oxidase inhibitory effects of dietary flavonoids galangin and pinobanksin. **Journal of Functional Foods**, [S.l.], v. 24, p. 26–36, jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.03.021>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 17 jul. 2025.

DOURADO, Thales M. H.; *et al.* Mineralocorticoid receptors contribute to ethanol-induced vascular hypercontractility through reactive oxygen species generation and up-regulation of cyclooxygenase 2. **European Journal of Pharmacology**, v. 949, p. 175723, 2023. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175723. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37059378/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

DRIES, Samuel Selbach; SEIBERT, Bruna Scherer; BASTIANI, Marcos Frank; LINDEN, Rafael; PERASSOLO, Magda Susana. Evaluation of oxidative stress biomarkers and liver and renal functional parameters in patients during treatment in a mental health unit to treat alcohol dependence. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 2, p. 861–867, 2022. DOI: 10.1080/01480545.2020.1780251. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/view>. Acesso em: 5 nov. 2025.

DROŹDŹ, Dorota; DROŹDŹ, Monika; WÓJCIK, Malgorzata. Endothelial dysfunction as a factor leading to arterial hypertension. **Pediatr Nephrol.** Sep;38(9):2973-2985, 2023. DOI: 10.1007/s00467-022-05802-z. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 12 out. 2024.

DRUMMOND, Grant R.; SOBEY, Christopher G. Endothelial NADPH oxidases: which NOX to target in vascular disease? **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 9, p. 452–463, set. 2014. DOI: 10.1016/j.tem.2014.06.012. Disponível em: <https://www.cell.com/trends/view>. Acesso em: 5 nov. 2025

DUBICK, Michael A.; OMAJE, Stanley T. Evidence for grape, wine and tea polyphenols as modulators of atherosclerosis and ischemic heart disease in humans. **Journal of Nutraceuticals, Functional & Medical Foods**, [S.l.], v. 3, n. 3, p. 67–93, 2001. Publicado online em: 16 jul. 2015. DOI: https://doi.org/10.1300/J133v03n03_04. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J133v03n03_04. Acesso em: 21 Jul. 2025.

DUBOIS-DERUY, Emilie; PEUGNET, Victoriane; TURKIEH, Annie; PINET, Florence. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. **Antioxidants** (Basel). Suíça, Sep 14;9(9):864, 2020. ISSN: 2076-3921. DOI: 10.3390/antiox9090864. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937950/>. Acesso em: 12 mai. 2024.

DUFRESNE, C. J.; FARNWORTH, E. R. A review of latest research findings on the health promotion properties of tea. **Journal of Nutritional Biochemistry**, [S.l.], v. 12, n. 7, p. 404–421, jul. 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0955-2863\(01\)00155-3](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(01)00155-3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 21 Jul. 2025

EKOR, Martins. O uso crescente de medicamentos fitoterápicos: questões relacionadas a reações adversas e desafios no monitoramento da segurança. **Frontiers in Pharmacology**, [S.l.], v. 4, p. 177, 10 jan. 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3887317/>. Acesso em: 21 jul. 2025.

FALUDI, André Arpad; *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Volume 109, Nº 2, Supl. 1, Agosto 2017. ISSN-0066-782X. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 08 jul. 2024.

FANALI, Gabriella; DI MASI, Alessandra; TREZZA, Viviana; MARINO, Maria; FASANO, Mauro; ASCENZI, Paulo. Human serum albumin: from bench to bedside. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, n. 3, p. 209–290, June 2012. DOI: 10.1016/j.mam.2011.12.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22230555/>. Acesso em: 24 out. 2025.

FARDIN, Paloma B. A.; *et al.* Chronic Mercury Exposure in Prehypertensive SHR Accelerates Hypertension Development and Activates Vasoprotective Mechanisms by Increasing NO and H₂O₂ Production. **Cardiovasc Toxicol.** Jun;20(3):197-210, 2020. DOI: 10.1007/s12012-019-09545-6. Disponível em: <https://link.springer.com/article>. Acesso em: 07 set. 2024.

FEITOSA, Chistiane Mendes; *et al.* Ensaios pré-clínicos em ratos tratados com 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol, constituinte isolado de *Platonia insignis*. **ConScientiae Saúde**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 555-567, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5585/conssaude.v14n4.5658>. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/929/92945642006.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2025.

REFERENCE, Brian A.; *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. **European Heart Journal**. Aug 21;38(32):2459-2472, 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5837225/>. Acesso em: 08 jul. 2024.

FERNÁNDEZ-SOLÀ, Joaquim. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. **Nature Reviews Cardiology**, v. 12, n. 10, p. 576-587, out. 2015. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.91. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2015.91>. Acesso em: 5 nov. 2025.

FERNÁNDEZ-SOLÀ, Joaquim. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 572, 22 fev. 2020. DOI: 10.3390/nu12020572. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7071520/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

FIELD, James B.; Williams, Hibbard E.; Mortimore, Glenn E. Studies on the mechanism of ethanol-induced hypoglycemia. **J Clin Invest.** Apr;42(4):497-506, 1963. DOI: 10.1172/JCI104738. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/104738>. Acesso em: 04 jul. 2024.

FINELLI, Mattéa J. Redox post-translational modifications of protein thiols in brain aging and neurodegenerative conditions — focus on S-nitrosation. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, p. 254, set. 2020. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00254. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7497228/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

FINKEL Toren. Signal transduction by reactive oxygen species. **J Cell Biol.** Estados Unidos, Jul 11;194(1):7-15, 2011. ISSN: 1540-8140. DOI: 10.1083/jcb.201102095. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21746850/>. Acesso em: 04 mai. 2024.

FISCH, Christian; BLOCK, Joern; SANDNER, Philipp. Chinese university patents: quantity, quality, and the role of subsidy programs. **The Journal of Technology Transfer**, 41:60-84, 2016. DOI: 10.1007/s10961-014-9383-6. Disponível em: <https://link.springer.com/article>. Acesso em: 13 mar. 2021.

FLIEGER, Jolanta; FLIEGER, Wojciech; BAJ, Jacek; MACIEJEWSKI, Ryszard. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. **Materials** (Basel). Suíça, Jul 25;14(15):4135, 2021. ISSN: 1996-1944. DOI: 10.3390/ma14154135. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34361329/>. Acesso em: 26 mar. 2024.

FONSECA, Eurico Teixeira da. **Frutas do Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Cultura, Instituto Nacional do Livro, 1954. 281 p. Digitalizado em: 15 fev. 2008. Disponível em: <https://books.google.com.br/book>. Acesso em: 21 Jul. 2025.

FRANCO, Danielle Cristine Gomes. **Efeito cicatrizante, anti-inflamatório e analgésico de *Platonia insignis* (Mart.)**. 2018. 66 f. Monografia (Bacharelado em Ciências Biológicas) — Departamento de Biologia, Centro de Ciências Biológicas e Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís. Disponível em: <https://rosario.ufma.br/view>. Acesso em: 21 Jul. 2025.

FRANCO, Danielle Cristine Gomes. ***Platonia insignis* Mart: caracterização química e efeito antimicrobiano em bactérias causadoras de sepse**. 2022. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) — Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/handle/tede/4501>. Acesso em: 21 Jul. 2025.

FURCHGOTT, Robert F.; Zawadzki, John V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**. 288(5789):373–6, 1980. DOI: 10.1038/288373a0. Disponível em: <https://www.nature.com/article>. Acesso em: 20 jul. 2024.

GALLO, Giovanna; VOLPE, Massimo; SAVOIA, Carmine. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. **Front Med** (Lausanne). Jan 20;8:798958, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2021.798958. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8811286/>. Acesso em: 06 set. 2024.

GALLO, Jiri; *et al.* Contributions of human tissue analysis to understanding the mechanisms of loosening and osteolysis in total hip replacement. **Acta Biomater.** Jun;10(6):2354-66, 2014. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.02.003. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 13 ago. 2024.

GARCIA, Caroline Bertocco; *et al.* Low Diversity and High Genetic Structure for *Platonia insignis* Mart., an Endangered Fruit Tree Species. **Plants.** 13(7):1033, 2024. DOI: 10.3390/plants13071033. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 27 ago. 2024.

GHANI, Md Ahsan; BARRIL, Celia; BEDGOOD JR, Danny R; PRENZLER, Paul. Measurement of antioxidant activity with the thiobarbituric acid reactive substances assay. **Food Chem.** Inglaterra, Sep 1;230:195-207, 2017. ISSN: 1873-7072. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.127. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28407901/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

GIL-CHÁVEZ, G. Joana; *et al.* Technologies for Extraction and Production of Bioactive Compounds to be Used as Nutraceuticals and Food Ingredients: An Overview. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 12, n. 1, p. 5-23, 2013. DOI: 10.1111/1541-4337.12005. Disponível em: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/view>. Acesso em: 14 fev 2021.

GLYMOUR, Maria. Alcohol and cardiovascular disease. **BMJ.** Jul 10;349:g4334, 2014. DOI: 10.1136/bmj.g4334. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g4334>. Acesso em: 10 ago. 2024.

GO, Alan S; MOZAFFARIAN, Dariush; ROGER, Véronique L; *et al.* Heart disease and stroke statistics-2013 update. **Circulation**, 127(1):e6-e245, 2013. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/view>. Acesso em: 10 jan. 2021.

GOLDSTEIN, Sara; CZAPSKI, Gidon. Superoxide dismutase. In: PUNCHARD, Neville A; KELLY, Frank J. (eds.). Chapter 17. **Free radicals: a practical approach**. 1 Ed. New York: Oxford University Press, 1996, p. 241-55. DOI: <https://doi.org/10.1>. Disponível em: <https://academic.oup.com/book/>. Acesso em: 03 mar. 2024.

GOMES, Crizian Saar; GONÇALVES, Renata Patrícia Fonseca; DA SILVA, Alanna Gomes; *et al.* Fatores associados às doenças cardiovasculares na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. **Rev. bras. Epidemiol**, 24, 2021. DOI: 10.1590/1980-549720210013.sup. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 06 mai. 2024.

GONSALEZ S, Sabrina Ribeiro; FERRÃO, Fernanda Magalhães; SOUZA, Alessandro Miranda de; *et al.* Atividade inadequada do sistema renina-angiotensina-aldosterona local durante período de alta ingestão de sal: impacto sobre o eixo cardiorrenal. **Brazilian Journal of Nephrology**. São Paulo, v. 40, n. 2, p.170-178, 2018. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-3661. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 22 mar. 2024.

GONTIJO, Vanessa Silva; SOUZA, Thiago Corrêa de; ROSA, Isael Aparecido; SOARES, Marisi Gomes; SILVA, Marcelo Aparecido da; VILEGAS, Wagner; VIEGAS JÚNIOR, Cláudio; SANTOS, Marcelo Henrique dos. Isolation and evaluation of the antioxidant activity

of phenolic constituents of the *Garcinia brasiliensis* epicarp. **Food Chemistry**, v. 132, n. 3, p. 1230–1235, 1 jun. 2012. DOI: [10.1016/j.foodchem.2011.10.110](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.10.110). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 29 out. 2025.

GOORANI, Samaneh; ZANGENE, Somaye; IMIG, John D. Hypertension: A continuing public healthcare issue. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 1, p. 123, 2025. DOI: 10.3390/ijms26010123. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/1/123>. Acesso em: 5 nov. 2025

GOPAL, Thiyagarajan; JOHN KATHIRAVAN, Arul Daniel; KABANOV, Alexander V.; CASEY, Carol A.; SARASWATHI, Viswanathan. The Pathophysiology of Alcohol-Associated Liver Disease: Focusing on Superoxide Dismutase 1 as a Therapeutic Target. **Biology**, v. 14, n. 10, p. 1319, 24 set. 2025. DOI: 10.3390/biology14101319. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-7737/14/10/1319>. Acesso em: 5 nov. 2025

GOTTLIEB, Maria Gabriela; MORASSUTTI, Alessandra Loureiro; CRUZ, Ivana Mânica da. Transição Epidemiológica, Estresse Oxidativo e Doenças Crônicas Não Transmissíveis Sob uma Perspectiva Evolutiva. **Scientia Medica**. Porto Alegre, volume 21, 2011. ISSN: 1806-5562. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/view>. Acesso em: 17 mar. 2024.

GRIENDLING, Kathy K.; CAMARGO, Livia L.; RIOS, Francisco J.; ALVES-LOPES, Rhéure; MONTEZANO, Augusto C.; TOUYZ, Rhian M. Oxidative stress and hypertension. **Circulation Research**, v. 128, n. 7, p. 993–1020, abr. 2021. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 5 nov. 2025.

GRIENDLING, K. K.; MINIERI, C. A.; OLLERENSHAW, J. D.; ALEXANDER, R. W. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. **Circulation Research**, v. 74, n. 6, p. 1141–1148, jun. 1994. DOI: 10.1161/01.res.74.6.1141. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8187280/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

GRUJICIC, Jovan; ALLEN, Antiño R. MnSOD mimetics in therapy: exploring their role in combating oxidative stress-related diseases. **Antioxidants**, v. 13, n. 12, p. 1444, nov. 2024. DOI: 10.3390/antiox13121444. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/12/1444>. Acesso em: 5 nov. 2025.

GUADAGNIN, Vinicius; ZANETTIN, Luana; SILVA, Camila Cristina Rossi; FURTADO, Jéssica Silvestre; FILHO, Mário dos Anjos Neto. Influência do estresse oxidativo sobre a regulação do tônus vascular e a eficácia das terapias antioxidantes. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 12, n. 1, p. 82–89, set./nov. 2015. ISSN 2317-4404. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>. Acesso em: 13 nov. 2025

GÜLÇİN, İlhami. Antioxidants: a comprehensive review. **Archives of Toxicology**, v. 99, n. 5, p. 1893–1997, maio 2025. DOI: 10.1007/s00204-025-03997-2. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12085410/>. Acesso em: 5 nov. 2025

GUO, Rui; SCOTT, Glenda I.; REN, Jun. Involvement of AMPK in alcohol dehydrogenase accentuated myocardial dysfunction following acute ethanol challenge in mice. **PLoS One**. Jun 23;5(6):e11268, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0011268. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article>. Acesso em: 04 jul. 2024.

GUO, Wei; *et al.* Reactive Oxygen Species: A Crosslink between Plant and Human Eukaryotic Cell Systems. **International Journal of Molecular Sciences**. 24(17):13052, 2023. DOI: 10.3390/ijms241713052. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 12 set. 2024.

GUO, Xinyang; XING, Yiqiao; JIN, Wei. Role of ADMA in the pathogenesis of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. **Front. Endocrinol.** 14:1183586, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1183586. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/view>. Acesso em: 12 out. 2024.

GURSUL, Cebail; *et al.* Amelioration of oxidative damage parameters by carvacrol on methanol-induced liver injury in rats. **Experimental Animals**. May 20;71(2):224-230, 2022. DOI: 10.1538/expanim.21-0143. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 05 ago. 2024.

GUZZO-MERELLO, Gonzalo; COBO-MARCOS, Marta; GALLEGO-DELGADO, Maria; GARCIA-PAVIA, Plabo. Alcoholic cardiomyopathy. **World Journal of Cardiology**. Aug 26;6(8):771-81, 2014. DOI: 10.4330/wjc.v6.i8.771. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4163706/>. Acesso em: 08 ago. 2024.

HA, Tae-Sun. Roles of adaptor proteins in podocyte biology. **World Journal of Nephrology**, v. 2, n. 1, p. 1-10, 6 fev. 2013. DOI: 10.5527/wjn.v2.i1.1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 24 mar. 2024.

HA, Yoonji; JEONG, Inju; KIM, Tae Hyun. Alcohol-related liver disease: an overview on pathophysiology, diagnosis and therapeutic perspectives. **Biomedicines**, v. 10, n. 10, p. 2530, 10 out. 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10102530. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9599689/>. Acesso em: 15 nov. 2025.

HALL, John E; HALL, Michael E. GUYTON & HALL: Treatise on Medical **Physiology**. Edição 14. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2021. Disponível em: <https://books.google.com.br/book>. Acesso em: 02 mar. 2021.

HALLIWELL, Barry. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? **Journal of Neurochemistry**, Oxford, v. 97, n. 6, p. 1634–1658, 2006. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16805774/>. Acesso em: 15 out. 2025.

HAN, J. *et al.* Markedly Elevated Aspartate Aminotransferase from Non-Hepatic Causes. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 1, p. 310, 2023. DOI: 10.3390/jcm12010310. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/1/310>. Acesso em: 15 fev. 2024

HAN, Wei-Qing; ZHU, Ding-Liang; WU, Ling-Yun; CHEN, Qi-Zhi; GUO, Shu-Jie; GAO, Ping-Jin. N-acetylcysteine-induced vasodilation involves voltage-gated potassium channels in rat aorta. **Life Sciences**, v. 84, n. 21–22, p. 732–737, 22 maio 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/view>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.02.023>. Acesso em: 13 nov. 2025.

HARLEY, R.M; ATKINS, S; BUDANTSEV, A.L; *et al.* Flowering plants, dicotyledons:

Lamiales (except Acanthaceae including Avicenniaceae). The Families and Genera of Vascular Plants 7, Ilustrada, **Springer Science & Business Media**, chapter 11. Pag. 167-275, 2004. ISSN: 3540405933. Disponível em: <https://www.rjb.csic.es/jardinbotanico>. Acesso em: 20 fev. 2021.

HARRISON, David G.; COFFMAN, Thomas M.; WILCOX, Christopher S. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. **Circ Res**. Apr 2;128(7):847-863, 2021. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318082. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 12 out. 2024.

HE, Hui; *et al.* The NADPH oxidase 4 protects vascular endothelial cells from copper oxide nanoparticles-induced oxidative stress and cell death. **Life Sci**. Jul 1;252:117571, 2020. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117571. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/view>. Acesso em: 08 set. 2024.

HELLENTHAL, Katharina E. M.; BRABENEC, Laura; WAGNER, Nana-Maria. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. **Cells**. Jun 15;11(12):1935, 2022. DOI: 10.3390/cells11121935. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9221661/>. Acesso em: 10 set. 2024.

HENGEL, Felicitas E.; BENITAH, Jean-Pierre; WENZEL, Ulrich O. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 19, n. 5, p. 561–576, mar. 2022. DOI: 10.1038/s41423-022-00851-8. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 5 nov. 2025.

HENRIQUE, Marycleuma Campos; NUNOMURA, Sergio Massayoshi; POHLIT, Adrian Martin. Alcaloides indólicos de cascas de *Aspidosperma vargasii* e *A. desmanthum*. **Química Nova**, 33(2):284-287, 2010. DOI: 10.1590/s0100-40422010000200010. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 20 fev. 2021.

HERTOG, Michael G.; *et al.* Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. **Lancet**, Oct 23;342(8878):1007-11, 1993. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92876-u. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journal>. Acesso em: 03 set. 2024.

HIGASHI, Yukihiro. Roles of Oxidative Stress and Inflammation in Vascular Endothelial Dysfunction-Related Disease. **Antioxidants**. 11(10):1958, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11101958>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/10/1958>. Acesso em: 12 set. 2024.

HOFFMAN, Peter; BERRY, Marla. Selenoprotein synthesis: a unique translational mechanism used by a diverse family of proteins. **Thyroid**. Estados Unidos, v. 15, n. 8, p. 769-775, 2005. ISSN: 1557-9077. DOI: 10.1089. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16131320/>. Acesso em: 17 mar. 2024.

HOLMSTRÖM, Kira; FINKEL, Toren. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. **Nat Rev Mol Cell Biol**, Jun;15(6):411-21, 2014. DOI: 10.1038/nrm3801. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrm3801>. Acesso em: 04 mai. 2024.

HOMMA, Alfredo Kingo Oyama; CARVALHO, José Edmar Urano de; MENEZES, Antônio José Elias Amorim de. Bacuri: fruta amazônica em ascensão. Belém: Embrapa Amazônia Oriental, jun. 2010. **Ciência Hoje**, v. 46, n. 271, p. 39-45. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/view>. Acesso em: 21 jul. 2025.

HÖNEMANN, C. W.; WONG, A.; ARLEDGE, J. A.; DURIEUX, M. E. Chronic ethanol exposure enhances signaling through muscarinic receptors expressed by cRNA injection in *Xenopus* oocytes: implications for mechanism of action. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 23, n. 5, p. 791-798, May 1999. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1999.tb04185.x. Disponível em: <https://pubmed/view>. Acesso em: 11 nov. 2025.

HONG, Yuhang; BOITI, Alessandra; VALLONE, Daniela; FOULKES, Nicholas S. Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution. **Antioxidants**, v. 13, n. 3, p. 312, mar. 2024. DOI: 10.3390/antiox13030312. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/3/312>. Acesso em: 5 nov. 2025.

HOWES, Melanie-Jayne R. et al. Molecules from nature: reconciling biodiversity conservation and global healthcare imperatives for sustainable use of medicinal plants and fungi. **Plants, People, Planet**, [S.l.], v. 2, n. 5, p. 463–481, set. 2020. DOI: [10.1002/ppp3.10138](https://doi.org/10.1002/ppp3.10138). Disponível em: <https://nph.onlinelibrary.wiley.com/doi/full>. Acesso em: 21 jul. 2025.

HUANG, Ming-Chyi; CHEN, Chun-Hsin; PENG, Fu-Chuo; TANG, Sheng-Hui; CHEN, Chiao-Chicy. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 108, n. 7, p. 560-569, jul. 2009. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60374-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19586830/>. Acesso em: 6 ago. 2025.

HUSAIN, Kazim. Vascular endothelial oxidative stress in alcohol-induced hypertension. **Cellular and Molecular Biology** (Noisy-le-Grand), v. 53, n. 1, p. 70-77, Apr. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519114/>. Acesso em: 7 ago. 2025.

HUSAIN, Kazim; VÁZQUEZ-ORTIZ, Manuel; LALLA, Jainarine. Down regulation of aortic nitric oxide and antioxidant systems in chronic alcohol-induced hypertension in rats. **Human & Experimental Toxicology**, v. 26, n. 5, p. 427-434, maio 2007. DOI: 10.1177/0960327106072993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17623767/>. Acesso em: 6 ago. 2025.

HUYNH, Diem Thi Ngoc; HEO, Kyung-Sun. Therapeutic targets for endothelial dysfunction in vascular diseases. **Arch Pharm Res**. Coréia do Sul, Oct;42(10):848-861, 2019. ISSN: 1976-3786. DOI: 10.1007/s12272-019-01180-7. Disponível em: <https://pubmed/view>. Acesso em: 05 mai. 2024.

IACOVONI, Attilio; DE MARIA, Renata; GAVAZZI, Antonello. Alcoholic cardiomyopathy. **Journal of Cardiovascular Medicine** (Hagerstown), Dec;11(12):884-92, 2010. DOI:10.2459/JCM.0b013e32833833a3. Disponível em: <https://journals.lww.com/view>. Acesso em: 12 ago. 2024.

IGNARRO, Louis J.; BUGA, Georgette. M; WOOD Keith. S; *et al.* Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. **Proceedings of the**

National Academy of Sciences of the United States of America, United States, 84(24):9265-9269, 1987. DOI: 10.1073/pnas.84.24.926. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.84.24.9265>. Acesso em: 22 fev. 2021.

IKEDA, Yasutaka; MURAKAMI, Akira; OHIGASHI, Hajime. Ursolic acid: an anti-and pro-inflammatory triterpenoid. **Molecular Nutrition and Food Research**, 52(1):26-42, 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mnfr.200700389>. Acesso em: 20 mar. 2021. DOI: 10.1002/mnfr.200700389.

IQBAL, Iram; *et al.* Plant Polyphenols and Their Potential Benefits on Cardiovascular Health: A Review. **Molecules**. Sep 1;28(17):6403, 2023. DOI: 10.3390/molecules28176403. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 12 set. 2024.

JAMES, Michael; SIELECKI, Anita. Stereochemical analysis of peptide bond hydrolysis catalyzed by the aspartic proteinase penicillopepsin. **Biochemistry**, 24(14):3701-3713, 1985. DOI: 10.1021/bi00335a045. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/bi00335a045>. Acesso em: 20 jan. 2021.

JANASZAK-JASIECKA, Anna; PŁOSKA, Agata; WIEROŃSKA, Joanna M.; DOBRUCKI, Lawrence W.; KALINOWSKI, Leszek. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. **Cellular & Molecular Biology Letters**, v. 28, n. 1 (art. 21), p. 1-28, mar. 2023. DOI: 10.1186/s11658-023-00423-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36890458/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

JAYAPRAKASHA, G. K.; SINGH, R. P.; SAKARIAH, K. K. Antioxidant activity of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models in vitro. **Food Chemistry**, [S.l.], v. 73, n. 3, p. 285-290, May 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00298-3](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00298-3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 21 jul. 2025.

JEON, Sookyoung; CARR, Rotonya. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. **Journal of Lipid Research**. Apr;61(4):470-479, 2020. DOI: 10.1194/jlr.R11900054. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 07 jul. 2024.

JIANG, Yanchao; ZHANG, Ting; *et al.* Alcohol Metabolizing Enzymes, Microsomal Ethanol Oxidizing System, Cytochrome P450 2E1, Catalase, and Aldehyde Dehydrogenase in Alcohol-Associated Liver Disease. **Biomedicines**. Mar 4;8(3):50, 2020. DOI: 10.3390/biomedicines8030050. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 20 jul. 2024.

JIMENEZ, Rosario; *et al.* Quercetin and its metabolites inhibit the membrane NADPH oxidase activity in vascular smooth muscle cells from normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Food Funct**. Feb;6(2):409-14, 2015. DOI: 10.1039/c4fo00818a. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/fo/c4fo00818a>. Acesso em: 06 set. 2024.

JOHN, Oliver Dean; MUSHUNJE, Annals Tatenda; SURUGAU, Noumie; GUAD, Rhanye Mac. The metabolic and molecular mechanisms of α -mangostin in cardiometabolic disorders (review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 50, n. 3, p. 120, 27 jul. 2022. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5176. Disponível em: <https://pmc./view>. Acesso em: 29 out. 2025.

JOMOVÁ, Klaudia; RAPTOVÁ, Renáta; ALOMAR, Suliman Y.; ALWASEL, Saleh H.;

NEPOVIMOVA, Eugenie; KUČA, Kamil; VALKO, Marian. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. **Archives of Toxicology**, v. 97, n. 10, p. 2499-2574, out. 2023. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 5 nov. 2025.

JUAN, Celia Andrés; PÉREZ DE LA LASTRA, José Manuel; PLOU, Francisco J.; PÉREZLEBEÑA, Eduardo. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. **Int J Mol Sci**. Apr 28;22(9):4642, 2021. DOI: 10.3390/ijms22094642. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8125527/>. Acesso em: 12 out. 2024.

JUDD, Walter S; CAMPBELL, Christopher S.; KELLOGG, Elisabeth; et al. Plant Systematics: A Phylogenetic Approach. Ecologia mediterranea. Sunderland, MA, USA, 25 (2),135-146 (1999). **Sinauer Associates**; 2009. ISSN: 0152-8756. Disponível em: <https://ecologia-mediterranea.univ-avignon.fr>. Acesso em: 17 mar. 2021.

KACZMAREK, Ada; *et al.* Oxidatively modified protein products and lipid peroxidation products in hypertensive patients. **Arterial Hypertension**, 27(3):133-144, 2023. DOI: 10.5603/ah.95806. Disponível em: <https://journals/view>. Acesso em: 12 set. 2024.

KADO, Akira; *et al.* Decreased antioxidant-related superoxide dismutase 1 expression in peripheral immune cells indicates early ethanol exposure. **Scientific Reports**, v. 14, p. 25091, out. 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-76084-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/10.1038/s41598-024-76084-8>. Acesso em: 5 nov. 2025.

KAGA, Anderson Kiyoshi. **Efeito do tratamento de N-acetilcisteína sobre o metabolismo energético e estresse oxidativo no miocárdio de ratos diabéticos**. 2017. 86 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia e Biotecnologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/view>. Acesso em: 06 jul. 2024.

KAGA, Anderson Kiyoshi; *et al.* Effect of N-Acetylcysteine on Dyslipidemia and Carbohydrate Metabolism in STZ-Induced Diabetic Rats. **International Journal of Vascular Medicine**. Jan 28;2018:6428630, 2018. DOI: 10.1155/2018/6428630. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5896413/>. Acesso em: 06 jul. 2024.

KANNEL, William; LARSON, Martin. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. **Cardiology**, 82:137-152, 1993. DOI: 10.1159/000175864. Disponível em: <https://karger.com/crd/article-abstract>. Acesso em: 10 fev. 2021.

KANWAR, Yashpal; SUN, Lin; XIE, Ping; LIU, Fu; CHEN, Sheldon. A Glimpse of various pathogenic mechanism of diabetic nephropathy. **Annu Rev Pathol**. Estados Unidos, 6:395-423, 2011. ISSN: 1553-4014. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21261520/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

KARMAKAR, Arnab; DAS, Abhishek K.; GHOSH, Noyel; SIL, Parames C. Superoxide dismutase. In: **Antioxidants Effects in Health: The Bright and the Dark Side**. 2022. p. 139–166. DOI: 10.1016/B978-0-12-819096-8.00027-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 4 ago. 2025.

KASAOKA, Seiichi et al. Green tea flavonoids inhibit the LDL oxidation in osteogenic

disordered rats fed a marginal ascorbic acid in diet. **Journal of Nutritional Biochemistry**, [S.l.], v. 13, n. 2, p. 96–102, fev. 2002. DOI: 10.1016/s0955-2863(01)00202-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11834225/>. Acesso em: 21 jul. 2025.

KASOTE, Deepak M.; KATYARE, Surendra S.; HEGDE, Mahabaleshwar V.; BAE, Hanhong. Significance of Antioxidant Potential of Plants and Its Relevance to Therapeutic Applications. **International Journal of Biological Sciences**, v. 11, n. 8, p. 982-991, jun. 2015. DOI: 10.7150/ijbs.12096. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4495415/>. Acesso em: 21 jul. 2025.

KASPER, Dennis; HAUSER, Stephen; JAMESON, Larry; *et al.* **Medicina Interna de Harrison**. 19. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.

KATO, Yoji; NAGAO, Akihiko; TERAOKA, Junji; OSAWA, Toshihiko. Inhibition of myeloperoxidase-catalyzed tyrosylation by phenolic antioxidants in vitro. **Biosci Biotechnol Biochem**. May;67(5):1136-9, 2023. DOI: 10.1271/bbb.67.1136. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/67/5/67_5_1136/_article. Acesso em: 06 set 2024.

KATTOOR, Ajoe John; POTHINENI, Naga Venkata K.; PALAGIRI, Deepak; MEHTA, Jawahar L. Oxidative stress in atherosclerosis. **Current Atherosclerosis Reports**, [S.l.], v. 19, n. 11, p. 42, 18 set. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28921056/>. Acesso em: 21 jul. 2025.

KHAN, Amjad A.; ALSAHLI, Mohammed A.; RAHMANI, Arshad H. Myeloperoxidase as an active disease biomarker: recent biochemical and pathological perspectives. **Medicina Sciences (Basel)**, v. 6, n. 2, p. 33, 18 abr. 2018. DOI: 10.3390/medsci6020033. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6024665/>. Acesso em: 5 nov. 2025

KIM, Chang Geon; *et al.* Moringa oleifera mitigates ethanol-induced oxidative stress, fatty degeneration and hepatic steatosis by promoting Nrf2 in mice. **Phytomedicine**, Volume 100, June 2022. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154037. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 05 ago. 2024.

KLEINHENZ, Dean J.; *et al.* Chronic ethanol ingestion increases aortic endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in the rat. **Alcohol Clin Exp Res**. Jan;32(1):148-54, 2008. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00550.x. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3160792/>. Acesso em: 20 jul. 2024.

KOC, E.; *et al.* Does N-acetylcysteine have an effect on acetylcholine-induced contractions and histopathological changes on isolated rat ileum? **Saudi Medical Journal**, v. 28, n. 8, p. 1180-1184, Aug. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17676198/>. Acesso em: 11 nov. 2025.

KOC, Kubra; *et al.* The targets of β -sitosterol as a novel therapeutic against cardio-renal complications in acute renal ischemia/reperfusion damage. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 394, n. 3, p. 469–479, mar. 2021. DOI: 10.1007/s00210-020-01984-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 29 out. 2025.

KONIOR, Anna; SCHRAMM, Agata; CZESNIKIEWICZ-GUZIŁ, Marta; GUZIŁ, Tomasz J. NADPH oxidases in vascular pathology. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 20, n. 17,

p. 2794-2814, jun. 2014. DOI: [10.1089/ars.2013.5607](https://doi.org/10.1089/ars.2013.5607). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4026218/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

KOROU, Laskarina-Maria; *et al.* Comparative antilipidemic effect of N-acetylcysteine and sesame oil administration in diet-induced hypercholesterolemic mice. **Lipids Health Dis.** Mar 6;9:23, 2010. DOI: 10.1186/1476-511X-9-23. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2848040/>. Acesso em: 06 jul. 2024.

KUMAR, Naresh; GOEL, Nidhi. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. **Biotechnology Reports**, [S.l.], v. 24, e00370, dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00370>.

KUMAR, Sahil; SINGH, Rajesh K.; BHARDWAJ, T. R. Therapeutic role of nitric oxide as emerging molecule. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 85, p. 182-201, jan. 2017. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.125. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 6 nov. 2025.

KUMAR, Satyanshu; SHARMA, Shelly; CHATTOPADHYAY, Sunil K. The potential health benefit of polyisoprenylated benzophenones from *Garcinia* and related genera: ethnobotanical and therapeutic importance. **Fitoterapia**, [S.l.], v. 89, p. 86-125, set. 2013. DOI: 10.1016/j.fitote.2013.05.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 06 mai. 2024.

KUMARI, Archana; KAKKAR, Poonam. Lupeol protects against acetaminophen-induced oxidative stress and cell death in rat primary hepatocytes. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 5, p. 1781–1789, mar. 2012. DOI: 10.1016/j.fct.2012.02.042. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 29 out. 2025

KURHALUK, Natalia; TKACZENKO, Halina. L-Arginine and Nitric Oxide in Vascular Regulation – Experimental Findings in the Context of Blood Donation. **Nutrients**, v. 17, n. 4, p. 665, fev. 2025. DOI: [10.3390/nu17040665](https://doi.org/10.3390/nu17040665). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/17/4/665>. Acesso em: 5 nov. 2025.

KUZKAYA, Nermin; WEISSMANN, Norbert; HARRISON, David G.; DIKALOV, Sergey. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 25, p. 22 546-22 554, 20 jun. 2003. DOI: [10.1074/jbc.M302227200](https://doi.org/10.1074/jbc.M302227200). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12692136/>. Acesso em: 6 nov. 2025.

KWON, Tai-wan; WATTS, Betty M. Malonaldehyde in aqueous solution and its role as a measure of lipid oxidation in foods. **Journal of Food Science**, v. 29, n. 3, p. 294-302, May 1964. DOI: 10.1111/j.1365-2621.1964.tb01734.x. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1964.tb01734.x>. Acesso em: 10 out 2024.

LACERDA-ABREU, Marco Antonio; MEYER-FERNANDES, José Roberto. Hyperphosphataemia and NADPH oxidase regulation in pathophysiological processes: implications for oxidative stress and disease progression. **Antioxidants**, Basel, v. 14, n. 4, p. 461, 2025. DOI: 10.3390/antiox14040461. Disponível em: https://www.mdpi.com/2076-3921/14/4/461?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 01 jan. 2026.

LACY, Michael; *et al.* Interactions between dyslipidemia and the immune system and their relevance as putative therapeutic targets in atherosclerosis. **Pharmacol Ther.** Jan;193:50-62, 2019. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.08.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 04 jul. 2024.

LARSSON, Christer; SIMONSSON, Per; CARON, Murielle; ALLING, Christer. Long-term exposure to ethanol increases the number and function of muscarinic M1 receptors in human neuroblastoma cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 278, n. 1, p. 313-319, jul. 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8764365/>. Acesso em: 11 nov. 2025.

LEE, Tae Hoon; KIM, W. Ray; POTERUCHA, John J. Evaluation of elevated liver enzymes. **Clinical Liver Disease**, v. 16, n. 2, p. 183–198, 24 abr. 2012. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.006. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7110573/>. Acesso em: 15 nov. 2025.

LEITE, Ana Caroline Rocha de Melo. **Efeitos antiinflamatórios e antinociceptivos do fitol, um ativador de NADPH oxidase, e tadalafil, um inibidor de 5-fosfodiesterase, em modelos experimentais.** 2010. 119 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/872>. Acesso em: 17 Jul. 2025.

LEMES, Geralda de Fátima; FERRI, Pedro Henrique; LOPES, Márcia Nasser. Constituintes químicos de *Hyptidendron canum* (pohl ex benth). **New Chemistry**, 34(1):39-42, 2011. DOI: 10.1590/s0100-40422011000100008. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 10 mar. 2021.

LERMANT, Agathe; MURDOCH, Colin E. Cysteine glutathionylation acts as a redox switch in endothelial cells. **Antioxidants**, v. 8, n. 8, p. 315, 16 ago. 2019. DOI: [10.3390/antiox8080315](https://doi.org/10.3390/antiox8080315). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/8/315>. Acesso em: 6 nov. 2025.

LIMA, Geovanni de Moraes; BRITO, Ana Karolinne da Silva; DE FARIAS, Luciana Melo; *et al.* Effects of "Bacuri" Seed Butter (*Platonia insignis* Mart.) on Metabolic Parameters in Hamsters with Diet-Induced Hypercholesterolemia. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. Dec. 6;2021:5584965, 2021. DOI: 10.1155/2021/5584965. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/5584965>. Acesso em: 23 mar. 2024.

LIMA, Geovanni de Moraes. **Efeitos da manteiga da semente do bacuri (*Platonia insignis* Mart.) em hamsters com hipercolesterolemia induzida por dieta hipercolesterolêmica.** 2017. 72 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Piauí, Teresina.

LIMA, Gleiziane Sousa. **Avaliação das atividades antiulcerogênica e cicatrizante da casca do fruto de *Platonia insignis* Mart.** 2014. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Piauí, Teresina. Disponível em: <https://www.oasisbr.ibict.br/view>. Acesso em: 21 jul. 2025.

LIMA NASCIMENTO, Juliana; *et al.* Production and Characterization of a β -Cyclodextrin Inclusion Complex with *Platonia insignis* Seed Extract as a Proposal for a Gastroprotective System. **Applied Sciences**, v. 13, n. 1, p. 58, dez. 2023. DOI: 10.3390/app13010058. Disponível

em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/1/58>. Acesso em: 21 jul. 2025.

LINDOSO, Jéssica Vanessa dos Santos et al. Effects of “Bacuri” Seed Butter (*Platonia insignis* Mart.), a Brazilian Amazon Fruit, on Oxidative Stress and Diabetes Mellitus-Related Parameters in STZ-Diabetic Rats. **Biology**, v. 11, n. 4, p. 562, abr. 2022.

DOI:10.3390/biology11040562. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-7737/11/4/562>. Acesso em: 21 jul. 2025.

LIU, Chen-Chih; EDGAR, Michael. How ethanol concentration affects catalase catalysis of hydrogen peroxide. **Journal of Emerging Investigators**, v. 4, p. 1-5, 15 nov. 2021. DOI: 10.59720/21-127. Disponível em: <https://emerginginvestigators.org/articles/21-127>. Acesso em: 5 nov. 2025.

LOCH, Vivian do Carmo; MUNIZ, Francisca Helena. Estrutura da vegetação de cerrado stricto sensu com extração do Bacuri (*Platonia insignis* Mart.) em uma reserva extrativista, na região meio-norte do Brasil. **Revista de Biologia Neotropical**, v. 13, n. 1, p. 20–30, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5216/rbn.v13i1.35082>.

LOMINADZE, Zurabi; KALLWITZ, Eric R. Misconception: you can’t have liver disease with normal liver chemistries. **Clinical Liver Disease** (Hoboken), v. 12, n. 4, p. 96–99, 6 nov. 2018. DOI: 10.1002/cld.742. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 15 nov. 2025.

LOPEZ, Victor. Are traditional medicinal plants and ethnobotany still valuable approaches in pharmaceutical research? **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 10, n. 1, p. 3-10, jan. 2011. Universidad de Santiago de Chile. ISSN 0717-7917. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf>. Acesso em: 21 Jul. 2025.

LORENTE, Leonardo; MARTÍN, María; ABREU-GONZÁLEZ, Pedro; et al. Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. **Crit Care**. Londres, Dec 11;17(6):R290, 2013. ISSN: 1466-609X. DOI: 10.1186/cc13155. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24326199/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

LUBOS, Edith; LOSCALZO, Joseph; HANDY, Diane E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 15, n. 7, p. 1957–1997, 1 out. 2011. DOI: 10.1089/ars.2010.3586. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3159114/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

LUOMA, Jukka. S; STRÅLIN, Pontus; MARKLUND, Stefan L., et al. Expression of extracellular SOD and iNOS in macrophages and smooth muscle cells in human and rabbit atherosclerotic lesions: colocalization with epitopes characteristic of oxidized LDL and peroxynitrite-modified proteins. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. Dallas - EUA, Feb;18(2):157-67, 1998. ISSN: 1524-4636. DOI: 10.1161/01.atv.18.2.157. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9484979/>. Acesso em: 23 mai. 2024.

LUSHCHAK, Volodymyr. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. **Chem Biol Interact**. Irlanda, Dec 5;224:164-75, 2014. ISSN: 1872-7786. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452175/>. Acesso em: 25 abr. 2024.

LUSTOSA, Ana Karina. **Avaliação do potencial farmacológico da manteiga de bacuri (*Platonia insignis* Mart.) e obtenção tecnológica de forma farmacêutica de uso tópico.** 2012. 125f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina.

LUSTOSA, Ana Karina; *et al.* Immunomodulatory and toxicological evaluation of the fruit seeds from *Platonia insignis*, a native species from Brazilian Amazon Rainforest. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 1, p. 77-82, jan.-fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.05.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/view>. Acesso em: 21 jul. 2025.

LUSTOSA, Ana Karina; *et al.* Topical formulations based on seeds butter from *Platonia insignis* Mart. for the treatment of injuries related to experimental cutaneous leishmaniasis. **Research Society & Development**, v. 10, n. 4, 21 abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13665>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article>. Acesso em: 21 jul. 2025.

LUTHER, James Matthew; BROWN, Nancy. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. **Trends in Pharmacological Sciences**, 32(12):734-739, 2011. DOI: 10.1016/j.tips.2011.07.006. Disponível em: <https://www.cell.com/trends/view>. Acesso em: 12 mar. 2021.

LUZ, H. S; SANTOS, A. C. G; LIMA, F. C; MACHADO, K. R. G. Prospeção fitoquímica de *Himatanthus drasticus* Plumel (Apocynaceae), da mesorregião leste maranhense. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, 16(3):657-662, 2014. DOI: 10.1590/1983-084x/12_114. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 12 fev. 2021.

MACIEL, Maria Aparecida M; PINTO, Angelo C; VEIGA, Valdir; *et al.* Medicinal plants: the need for multidisciplinary scientific studies. **Química Nova**, 25(3):429-438, 2002. DOI: 10.1590/s0100-40422002000300016. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 19 fev. 2021.

MAHMOUD, Ayman M.; HERNÁNDEZ BAUTISTA, Rene J.; SANDHU, Mansur A.; HUSSEIN, Omnia E. Beneficial effects of citrus flavonoids on cardiovascular and metabolic health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S.l.], v. 2019, p. 1–19, 10 mar. 2019. DOI: [10.1155/2019/5484138](https://doi.org/10.1155/2019/5484138). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 22 jun. 2025.

MAHMOUD, Ayman M.; MOHAMMED, Hanaa M.; KHADRAWY, Sally M.; GALALY, Sanaa R. Hesperidin protects against chemically induced hepatocarcinogenesis via modulation of Nrf2/ARE/HO-1, PPAR γ and TGF- β 1/Smad3 signaling, and amelioration of oxidative stress and inflammation. **Chemico-Biological Interactions**, [S.l.], v. 277, p. 146–158, 1 nov. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.09.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 22 out. 2025.

MALTA, Deborah Carvalho; BERNAL, Regina Tomie; LIMA, Margareth Guimarães; *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, 51 Supl 1:4s, 2017. DOI: 10.1590/S1518-8787.2017051000090. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 23 mai. 2024.

MALTA, Deborah Carvalho; MERHY Emerson Elias. O Percurso da Linha do Cuidado sob a Perspectiva das Doenças Crônicas não Transmissíveis. **Interface - Comunic., Saude, Educ.**, v.14, n.34, p.593-605, jul./set. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 23 mai. 2024. DOI: 10.1590/S1414-32832010005000010.

MANFUL, Charles F.; FORDJOUR, Eric; SUBRAMANIAM, Dasinaa; SEY, Albert A.; ABBEY, Lord; THOMAS, Raymond. Antioxidants and reactive oxygen species: shaping human health and disease outcomes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 15, p. 7520, 4 ago. 2025. DOI: [10.3390/ijms26157520](https://doi.org/10.3390/ijms26157520). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/15/7520>. Acesso em: 6 nov. 2025.

MANZOOR, Usma; HAJAM, Ishfaq Bashir; DAR, Tanveer Ali. Osmolyte-specific counteraction of ethanol-induced aggregation and structure-function distortion of catalase. **Journal of Molecular Liquids**, v. 400, p. 124506, 15 abr. 2024. DOI: [10.1016/j.molliq.2024.124506](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124506). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 5 nov. 2025.

MARCARINI, Wena Dantas. **Papel da Aldosterona nas Alterações Funcionais nos Vasos de Condutância e Resistência em Ratas Ovariectomizadas**. 2017. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Disponível em: https://sappg.ufes.br/tese_drupal/view. Acesso em: 25 jul. 2024.

MARCHI, Katia Colombo; *et al.* NADPH Oxidase Plays a Role on Ethanol-Induced Hypertension and Reactive Oxygen Species Generation in the Vasculature. **Alcohol Alcohol**. Sep;51(5):522-34, 2016. DOI: 10.1093/alcalc/agw043. Disponível em: <https://academic.oup.com/alcalc/article>. Acesso em: 06 mar. 2024.

MARCHI, Katia Colombo; MUNIZ, Jaqueline Joice; TIRAPELLI, Carlos Renato. Hypertension and chronic ethanol consumption: what do we know after a century of study? **World Journal of Cardiology**, v. 6, n. 5, p. 283-294, 26 May 2014. DOI: 10.4330/wjc.v6.i5.283. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24944758/>. Acesso em: 6 ago. 2025.

MARINHO, Lucas C. *et al.* Plastomes resolve generic limits within tribe Clusiaceae (Clusiaceae) and reveal the new genus Arawakia. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, [S.l.], v. 134, p. 142–151, maio 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2019.02.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 22 jul. 2025.

MARINHO, Lucas C.; NASCIMENTO JÚNIOR, José Elvino do; ALENCAR, Ana Cláudia; CABRAL, Fernanda Nunes. Clusiaceae. In: FORZZA, R. C. *et al.* (orgs.). **Coleção Flora do Brasil 2020**. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.researchgate.net/view>. Acesso em: 23 jul. 2025.

MARQUÉS, Javier; CORTÉS, Adriana; PEJENAUTE, Álvaro; ZALBA, Guillermo. Implications of NADPH oxidase 5 in vascular diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**. Nov;128:105851, 2020. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105851. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 31 ago. 2024.

MARROCCO, Ilaria; ALTIERI, Fabio; PELUSO, Ilaria. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. **Oxid Med Cell Longev**, 6501046, 2017. DOI: 10.1155/2017/650104. Disponível em: <https://onlinelibrary/view>. Acesso em: 02 jul. 2024.

MARTEMUCCI, Giovanni; *et al.* Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. **Oxygen**, 2(2):48-78, 2022. DOI: [10.3390/oxygen2020006](https://doi.org/10.3390/oxygen2020006). Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/view>. Acesso em: 10 jul. 2024.

MARTI, Guillaume; *et al.* Antiplasmodial benzophenone derivatives from the root barks of *Symphonia globulifera* (Clusiaceae). **Phytochemistry**, [S.l.], v. 71, n. 8–9, p. 964–974, jun. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.03.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 22 jul. 2025.

MARTIN, Seth S.; *et al.* Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. **Circulation**, Dallas, v. 149, n. 8, p. e347–e913, fev. 2024. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12146881/>. Acesso em: 22 out. 2025.

MARTÍNEZ-ORGADO, José; *et al.* Protein carbonylation as a biomarker of oxidative stress and a therapeutic target in neonatal brain damage. **Antioxidants**, v. 12, n. 10, p. 1839, 10 Oct. 2023. DOI: 10.3390/antiox12101839. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/10/1839>. Acesso em: 5 ago. 2025.

MASENGA, Sepiso K.; KABWE, Lombe S.; CHAKULYA, Martin; KIRABO, Annet. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. **Int J Mol Sci**. Apr 26;24(9):7898, 2023. DOI: 10.3390/ijms24097898. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 12 out. 2024.

MASSEY, Veronica; *et al.* Integrated Multiomics Reveals Glucose Use Reprogramming and Identifies a Novel Hexokinase in Alcoholic Hepatitis. **Gastroenterology**, Apr;160(5):1725-1740.e2, 2021. Epub 2020 Dec. 10. Erratum in: *Gastroenterology*. Sep;161(3):1075, 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.068. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 04 jul. 2024.

MAY, Naomi; *et al.* Investigating the Therapeutic Potential of Plants and Plant-Based Medicines: Relevance to Antioxidant and Neuroprotective Effects. **Nutrients**, 15(18):3912, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15183912>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/18/3912>. Acesso em: 10 jul. 2024.

MELO, Juliana Abreu. **Produção de filmes biodegradáveis à base de colágeno em pó incorporados com extrato liofilizado de *Platonia insignis* Mart. (bacuri) para uso em feridas**. 2018. 51 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018. Disponível em: <https://monografias.ufma.br/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

MENDES, Marcelo Bezerra *et al.* Pharmacological evidence of $\alpha 2$ -adrenergic receptors in the hypotensive effect of *Platonia insignis* Mart. **Journal of Medicinal Food**, [S.l.], v. 17, n. 10, p. 1079–1085, out. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0151>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4186803/>. Acesso em: 22 jul. 2025.

MENDES, Mônica Cristiane Soares et al. Evaluation of the cicatrizant activity of a semisolid pharmaceutical formulation obtained from *Platonia insignis* Mart. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 6, p. 154–164, fev. 2015. DOI:

<https://doi.org/10.5897/AJPP2014.4169>. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal>.

Acesso em: 23 jul. 2025.

METRO, Daniela; *et al.* Effects of Alcohol Consumption on Oxidative Stress in a Sample of Patients Recruited in a Dietary Center in a Southern University Hospital: A Retrospective Study. **Medicina** (Kaunas), Nov 18;58(11):1670, 2022. DOI: 10.3390/medicina58111670.

Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9698473/>. Acesso em: 20 jul. 2024.

MŁYNARSKA, Ewelina; *et al.* The Role of Antioxidants in the Therapy of Cardiovascular Diseases. **A Literature Review Nutrients**, 16(16), 2587, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.3390/nu16162587>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/16/2587>. Acesso em: 12 out. 2024.

MONCADA, S; PALMER, R. Melanie; HIGGS, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacological Reviews**, 43(2):109-142, 1991.

Disponível em: <https://pharmrev.aspetjournals.org/view>. Acesso em: 19 fev. 2021.

MONMA, Cristiane Akina; SILVA, Naiara Nascimento. Estudo piloto: análise do fígado de ratos submetidos ao alcoolismo crônico experimental e tratados com *Morinda citrifolia* (noni). **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, 6(4):11-18, 2015. DOI: 10.5123/S2176-62232015000400002.

Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/view>. Acesso em: 05 ago. 2024.

MONTEIRO, A. R. **Estudo da cinética de extração dos sólidos da casca do fruto bacuri (*Platonia insignis*) com CO₂ líquido**. 1995. 66 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas. Disponível em:

<https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/88162>. Acesso em: 22 jul. 2025.

MORAES, Letícia; DRIES, Samuel Selbach; SEIBERT, Bruna Scherer; LINDEN, Rafael; PERASSOLO, Magda Susana. Evaluation of oxidative stress markers in ethanol users.

Brazilian Journal of Medical and Biological Research, vol. 56: e12465, ISSN 1414-431X, 2023. DOI: 10.1590/1414-431X2023e12465. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>.

Acesso em: 20 jul. 2024.

MORAIS, Daniel Vieira; MOREIRA, Manuela Maria; SILVA, Fabiane de Lima; et al.

Dalbergia ecastaphyllum leaf extracts: in vitro inhibitory potential against enzymes related to metabolic syndrome, inflammation and neurodegenerative diseases. **Journal of Social Sciences Biological Sciences**. Maringá, v.41(1), 2019. ISSN: 1679-9283. DOI:

10.4025/actascibiols.v41i1.46622.e46622. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal>. Acesso em: 17 fev. 2021.

MORAIS, Luiz Roberto Barbosa; GUTJAHR, Ekkehard. **Química de oleaginosas:**

valorização da biodiversidade amazônica = Chemistry of vegetable oils: valorization of the Amazon biodiversity. Belém, PA: Edição do Autor, 2012. (Coleção Oleaginosas). Disponível em: <https://www.institutopiatam.org.br/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

MOURÃO, Káthia Socorro Mathias; BELTRATI, Celia Massa. Morfologia dos frutos, sementes e plântulas de *Platonia insignis* Mart. (Clusiaceae). II. Morfo-anatomia dos frutos e sementes maduros. **Acta Amazônica**, v. 25, n. 1-2, p. 33-46, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-43921995252046>. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 22 jun. 2025.

MUCHA, Paulina; SKOCZYŃSKA, Anna; MAŁECKA, Magdalena; HIKISZ, Pawel; BUDZISZ, Elzbieta. Overview of the Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Selected Plant Compounds and Their Metal Ions Complexes. **Molecules**. Aug 12;26(16):4886, 2021. DOI: 10.3390/molecules26164886. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/16/4886>. Acesso em: 12 ago. 2024.

MURUGAN, Rajan; PARIMELAZHAGAN, Thangaraj. Study of anti-nociceptive, anti-inflammatory properties and phytochemical profiles of *Osbeckia parvifolia* Arn. (Melastomataceae). **Industrial Crops and Products**, v. 51, p. 360-369, Nov. 2013. DOI: 10.1016/j.indcrop.2013.09.035. Disponível em: <https://www.science/article>. Acesso em: 22 jul. 2025

MUTLU-TÜRKÖĞLU, U.; *et al.* Increased lipid and protein oxidation and DNA damage in patients with chronic alcoholism. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 136, n. 4, p. 287-291, out. 2000. DOI: 10.1067/mlc.2000.109097. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11039849/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

NAIK, Vishal D.; *et al.* Mechanisms underlying chronic binge alcohol exposure-induced uterine artery dysfunction in pregnant rat. **Alcoholism: Clinical & Experimental Research**, v. 42, n. 4, p. 682-690, abr. 2018. DOI: 10.1111/acer.13602. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363778/>. Acesso em: 6 ago. 2025.

NAKAJIMA, Jimi Naoki; JUNQUEIRA, Talita Vieta; FREITAS, Fernanda Santos; TELES, Aristônio Magalhães. Comparative analysis of red lists of the Brazilian flora: Asteraceae. **Rodriguesia**, 63:39-54, 2012. DOI: 10.1590/s2175-78602012000100004. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 04 mar. 2021.

NAKAYAMA, Key; HASEGAWA, Hiroshi. Blood Vessels as a Key Mediator for Ethanol Toxicity: Implication for Neuronal Damage. **Life** (Basel). Nov 14;12(11):1882, 2022. DOI: 10.3390/life12111882. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 23 jul. 2024.

NANDI, Ankita; YAN, Liang-Jun; JANA, Chandan Kumar; DAS, Nilanjana. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. **Oxid. Med. Cell. Longev.** Estados Unidos, Nov 11;2019:9613090, 2019. ISSN: 1942-0994. DOI: 10.1155/2019/9613090. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31827713/>. Acesso em: 25 jun. 2024.

NASCIMENTO, Juliana Lima; *et al.* **Avaliação da atividade antioxidante in vitro do extrato hexânico da semente do bacuri (*Platonia insignis* Mart.) e de seu complexo de inclusão com β -ciclodextrina** = Evaluation of in vitro antioxidant activity of the hexane extract from bacuri seeds (*Platonia insignis* Mart.) and its β -cyclodextrin-based inclusion complex. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 2, p. 44-53, abr./mai. 2014. ISSN 2237-7387. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum>. Acesso em: 22 jul. 2025.

NATUREZA BELA. Classificação botânica: Nome científico. **Natureza Bela**, 2012. Disponível em: <https://www.naturezabela.com.br/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

NDREPEPA, Gjin. Aspartate aminotransferase and cardiovascular disease—a narrative review. **Journal of Laboratory and Precision Medicine**, v. 6, p. 6, 30 Jan. 2021. DOI: 10.21037/jlpm-20-93. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21037/jlpm-20-93>. Acesso em: 05 set. 2024.

NDREPEPA, Gjin. Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. **Clin Chim Acta**. Jun;493:36-51, 2019. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 06 set. 2024.

NICHOLLS, Stephen J.; HAZEN, Stanley L. Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Jun 25(6):1102-11, 2005. DOI: 10.1161/01.ATV.0000163262.83456.6d. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/view>. Acesso em: 02 set. 2024.

NOCTOR, Graham; FOYER, Christine H. Intracellular redox compartmentation and ROS-related communication in regulation and signaling. **Plant Physiology**, v. 171, n. 3, p. 1581-1592, jul. 2016. DOI: 10.1104/pp.16.00346. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4936564/>. Acesso em: 7 set. 2025

NOGUEIRA, Maria Dinara de Araújo; *et al.* Índices de Castelli I e II como preditores robustos na estimativa do risco cardiovascular de adolescentes com excesso de peso. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, e34610414330, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14330>.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351-358, June 1979. DOI: 10.1016/0003-2697(79)90738-3. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 2 mai. 2024.

OKUNO, Yosuke; *et al.* Oxidative Stress Inhibits Healthy Adipose Expansion Through Suppression of SREBF1-Mediated Lipogenic Pathway. **Diabetes**, v. 67, n. 6, p. 1113–1127, 2018. DOI: 10.2337/db17-1032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618580/>. Acesso em: 18 nov. 2025.

OLIVEIRA, Flávia Camargo de; ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino de; FONSECA-KRUEL, Viviane Stern da; HANAZAKI, Natalia. Avanços nas pesquisas etnobotânicas no Brasil. **Acta Botanica Brasílica**, v. 23, n. 2, p. 590-605, jun. 2009. DOI: 10.1590/S0102-33062009000200031. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de; *et al.* Cardiovascular Statistics – Brazil 2023. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 121, n. 2, e20240079, fev. 2024. DOI: 10.36660/abc.20240079. Disponível em: <https://pubmed/view>. Acesso em: 7 jul. 2025.

OLIVEIRA, Maria das Dores Alves de; *et al.* Genotoxic and cytotoxic activities of hexane

extract in seeds from *Platonia insignis* Mart. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e13911225504, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25504>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25504>. Acesso em: 22 jul. 2025.

OLIVEIRA, Vanessa Patrocínio de; ESPESCHIT, Ana Cristina Rocha; PELUZIO, Maria do Carmo Gouveia. Flavonóides e doenças cardiovasculares: ação antioxidante = Flavonoids and cardiac disease: antioxidant action. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 16, n. 4, p. 234–238, out.-dez. 2006. ISSN 0103-880X (impresso), ISSN 2238-3182 (online). Disponível em: <https://www.rmmg.org/artigo/detalhes/580>. Acesso em: 22 jul. 2025.

OLIVEIRA NETO, Cândido; *et al.* Antioxidant enzymes activity in the *Elaeis guineensis* Jacq. submitted to drought. **Journal of Agricultural Science**, v. 10, n. 8, p. 245–252, jul. 2018. Publicado online em: 15 jul. 2018. DOI: 10.5539/jas.v10n8p245. Disponível em: <https://www.ccsenet.org/journal/index.php/jas/article/view/74692>. Acesso em: 22 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. **The Lancet**, 398(10304):957- 980, 2021. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action>. Acesso em: 02 mar. 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330.

ORTOLANI, Oreste; *et al.* The Effect of Glutathione and N-Acetylcysteine on Lipoperoxidative Damage in Patients with Early Septic Shock. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, Jun;161(6):1907-11, 2000. DOI: 10.1164/ajrcm.161.6.9903043. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/view>. Acesso em: 15 jul. 2024.

OSHINO, Nozomu; OSHINO, Reiko; CHANCE, Britton. The characteristics of the “peroxidatic” reaction of catalase in ethanol oxidation. **Biochemical Journal**, v. 131, n. 3, p. 555–563, Mar. 1973. DOI: 10.1042/bj1310555. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 12 out. 2024.

OSNA, Natalia A.; DONOHUE JR, Terrence M.; KHARBANDA, Kusum K. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. **Alcohol Res.** 38(2):147-161, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5513682/>. Acesso em: 04 jul. 2024.

OSÓRIO, Altamiro Teixeira; *et al.* Efeitos cardiovasculares e antioxidantes do extrato das flores do bacurizeiro (*Platonia insignis* Mart.) em ratas. In: CASTRO, Luis Henrique Almeida; PEREIRA, Thiago Teixeira; MORETO, Fernanda Viana de Carvalho (org.). **Propostas, recursos e resultados nas ciências da saúde**, v. 7. Ponta Grossa, PR: Atena, 2020. p. 113–127. ISBN 978-65-5706-134-3. DOI: 10.22533/at.ed.34320240613. Disponível em: <https://atenaeditora.com.br/view>. Acesso em: 22 out. 2025.

PACKARD, Chris J.; BOREN, Jan; TASKINEN, Marja-Riitta. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. **Frontiers in Endocrinology**, 11:252, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00252. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 07 jul. 2024.

PADOVAN, Júlio C.; DOURADO, Thales M. H.; PIMENTA, Gustavo F.; BRUDER-NASCIMENTO, Thiago; TIRAPELLI, Carlos R. Reactive Oxygen Species Are Central

Mediators of Vascular Dysfunction and Hypertension Induced by Ethanol Consumption. **Antioxidants** (Basel), Sep 29;12(10):1813, 2023. DOI: 10.3390/antiox12101813. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10604002/>. Acesso em: 10 set. 2024.

PÁEZ, María Teresa; *et al.* Croton schiedeana Schltd prevents experimental hypertension in rats induced by nitric oxide deficit. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 4, p. 865-871, 2013. DOI: 10.1590/S1984-82502013000400027. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 19 fev. 2025.

PAN DA, Poojarani; *et al.* Biomarkers of oxidative stress tethered to cardiovascular diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2022 Jun 24;2022:9154295. DOI: 10.1155/2022/9154295. Disponível em: <https://pmc/article>. Acesso em: 6 jul. 2025.

PAN, Si Yuan; PAN, Shan; YU, Zhi-Ling; MA, Dik-Lung; CHEN, Si-Bao; FONG, Wang-Fun; HAN, Yi-Fan; KO, Kam-Ming. New perspectives on innovative drug discovery: an overview. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 450–471, 2010. DOI: 10.18433/j39w2g. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092716/>. Acesso em: 22 jun. 2025.

PAPP, Laura Vanda; LU, Jun; HOLMGREN, Arne; KHANNA, Kum Kum. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity and their role in human health. **Antioxidants & Redox Signaling**. Estados Unidos, v.9, n.7, p. 776-796, 2007. ISSN: 1557-7716. DOI: 10.1089/ars.2007.1528. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508906/>. Acesso em: 09 mar. 2024.

PARK, Woo Hyun; YOU, Bo Ra. Gallic acid induced lung cancer cell death is related to glutathione; depletion as well as reactive oxygen species increase. **Toxicology in Vitro**. Inglaterra, v. 24, n. 5, p. 13561362, 2010. ISSN: 1879-3177. DOI: 10.1016/j.tiv.2010.04.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20417267/>. Acesso em: 09 mar. 2024.

PASSAGLIA, Patrícia; *et al.* Angiotensin type 1 receptor mediates chronic ethanol consumption-induced hypertension and vascular oxidative stress. **Vascular Pharmacology**, v. 74, p. 49-59, nov. 2015. DOI: 10.1016/j.vph.2015.04.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 6 nov. 2025.

PEART, W.S. Evolution of renin. **Hypertension**, v.18, 1991. DOI: 10.1161/01.hyp.18.5_suppl.iii100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1843850/>. Acesso em: 24 jan. 2021.

PEI, Jun; PAN, Xingyu; WEI, Guanghui; HUA, Yi. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redox. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1147414, 2 mar. 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1147414. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10017475/>. Acesso em: 5 nov. 2025

PENG, Jia; LUO, Fei; RUAN, Guiyun; PENG, Ran; LI, Xiangping. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. **Lipids in Health and Disease**, Dec 6;16(1):233, 2017. DOI: 10.1186/s12944-017-0625-0. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 08 jul. 2024.

PEREIRA, Cecília Marques Tenório. **Caracterização físico-química e avaliação da inibição micelial da farinha de bacuri (Platonia insignis, Mart.)**. 2023. 67 f. Dissertação (Mestrado

em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Universidade Federal do Tocantins, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Palmas. Disponível em: <https://repositorio.uft.edu.br/handle/11612/5714>. Acesso em: 23 jul. 2025.

PEREIRA, M. O. C; BATISTA, D. A; SOUZA, D. R. M; *et al.* Mechanisms involved in the pathophysiology of arterial hypertension: a literature review. In: **VI International Congress on Human Aging**. 2019.

PERERA, Tharangani R. W.; SKERRETT-BYRNE, David A.; GIBB, Zamira; NIXON, Brett; SWEGEN, Aleona. The Future of Biomarkers in Veterinary Medicine: Emerging Approaches and Associated Challenges. **Animals**, 12(17):2194, 2022. DOI: 10.3390/ani12172194. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/12/17/2194>. Acesso em: 08 jul. 2024.

PERINO, Giorgio; *et al.* The contribution of the histopathological examination to the diagnosis of adverse local tissue reactions in arthroplasty. **EFORT Open Rev.** Jun 28;6(6):399-419, 2021. DOI: 10.1302/2058-5241.6.210013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8246109/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

PHANIENDRA, Alugoju; JESTADI, Dinesh Babu; PERIYASAMY, Latha. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 1, p. 11–26, jan. 2015. DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4310837/>. Acesso em 9 set. 2025.

PHILLIPS, Shane A.; OSBORN, Kendra; HWANG, Chueh-Lung; SABBAHI, Ahmad; PIANO, Mariann R. Ethanol induced oxidative stress in the vasculature: Friend or Foe. **Current Hypertension Reviews**, v. 16, n. 3, p. 181-191, 2020. DOI: 10.2174/1573402115666190325124622. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 6 ago. 2025.

PIANO, Mariann R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. **Alcohol Research**, v. 38, n. 2, p. 219–241, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 7 set. 2025.

PINARDI, G.; BRIEVA, C.; VINET, R.; PENNA, M. Effects of chronic ethanol consumption on α -adrenergic-induced contractions in rat thoracic aorta. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 23, n. 2, p. 245-248, mar. 1992. DOI: 10.1016/0306-3623(92)90019-G. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1322338/>. Acesso em: 7 nov. 2025.

PINHEIRO, Emanuely Elanny Andrade; *et al.* Estudo fitoquímico e potencial antioxidante das flores do bacurizeiro (*Platonia insignis* Mart.). In: **FITOQUÍMICA: potencialidades biológicas dos biomas brasileiros**. Vol. 2. São Paulo: Editora Científica Digital, 2022. cap. 3, p. 45–64. DOI: 10.37885/220709553. Disponível em: <https://www.editoracientifica/book>. Acesso em: 22 out. 2025.

PINKAEW, Decha; HUTADILOK-TOWATANA, Nongporn; TENG, Ba-Bie; MAHABUSARAKAM, Wilawan. Morelloflavone, a biflavonoid inhibitor of migration-related kinases, ameliorates atherosclerosis in mice. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 2, p. H451–H458, nov. 2011. DOI: 10.1152/ajpheart.00669.2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/view>. Acesso em: 29 out. 2025.

PIVETTA, Lucinéia Albanio. **Efeitos Tóxicos do Etanol e sua relação com o estresse oxidativo**. 2005. 143 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/view>. Acesso em: 15 jul. 2024.

POLADIAN, Nicole; NAVASARDYAN, Inesa; NARINYAN, William; ORUJYAN, Davit; VENKETARAMAN, Vishwanath. Potential role of glutathione antioxidant pathways in the pathophysiology and adjunct treatment of psychiatric disorders. **Clinical Practice**, v. 13, n. 4, p. 768–779, 2023. DOI: [10.3390/clinpract13040070](https://doi.org/10.3390/clinpract13040070). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2039-7283/13/4/70>. Acesso em: 5 nov. 2025.

PORTALUPPI, Francesco; BOARI, Benedetta; MANFREDINI, Roberto. Oxidative stress in essential hypertension. **Current Pharmaceutical Design**, 10(14):1695-1698, 2004. DOI: 10.2174/1381612043384619. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/7663>. Acesso em: 10 fev. 2021.

PRADO, Alejandro F.; BATISTA, Rose I. M.; TANUS-SANTOS, Jose E.; GERLACH, Raquel F. Matrix metalloproteinases and arterial hypertension: role of oxidative stress and nitric oxide in vascular functional and structural alterations. **Biomolecules**, [S.l.], v. 11, n. 4, p. 585, abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11040585>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/4/585>. Acesso em: 23 jul. 2025.

PRÉCOMA, Dalton Bertolim; OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de; SIMÃO, Antonio Felipe; et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arq Bras Cardiol**. São Paulo, Nov 4;113(4):787-891, 2019. ISSN: 1678-4170. DOI: 10.5935/abc.20190204. Disponível em: <https://pubmed/view>. Acesso em: 09 abr. 2024.

PREVEDELLO, Maiara Trindade; COMACHIO, Gabrieli. Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura / Antioxidants and their relationship with free radicals, and Chronic Non-communicable Diseases: a literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 55 244-55 285, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n6-096. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/view>. Acesso em: 4 set. 2025.

PUDDEY, Ian B.; MORI, Trevor A.; BARDEN, Anne E.; BEILIN, Lawrence J. Alcohol and Hypertension-New Insights and Lingering Controversies. **Curr Hypertens Rep**. Sep 7;21(10):79, 2019. DOI: 10.1007/s11906-019-0984-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article>. Acesso em: 10 ago. 2024.

PYUN, Chang-Won; MANDAL, Prabhat Kuar; HONG, Go-Eun; LEE, Chi-Ho. Effect of Chronic Alcohol Consumption on Phosphatidylcholine Hydroperoxide Content of Rat Liver and Brain. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, July, vol.14, n. 7, p. 1225-1230, Jul. 2015. ISSN: 1596-5996 (print); 1596-9827 (electronic). DOI:10.4314/tjpr.v14i7.15. Disponível em: <https://www.researchgate.net/view> Acesso em: 18 jun. 2024.

QIANG, Mei; *et al.* Epigenetic mechanisms are involved in the regulation of ethanol consumption in mice. **Int J Neuropsychopharmacol**. Oct 31;18(2):pyu072, 2014. DOI: 10.1093/ijnp/pyu072. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em:

23 jul. 2024.

QUEIROZ, Salete Linhares; BATISTA, Alzir Azevedo. Funções biológicas do óxido nítrico. **Química Nova**, v. 22, n. 4, p. 584-590, jul. 1999. DOI: 10.1590/S0100-40421999000400017. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 6 nov. 2025.

RADI, Rafael. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: redox pathways in molecular medicine. **Proceedings of the National Academy of Sciences** of the United States of America, v. 115, n. 23, p. 5839-5848, 5 jun. 2018. DOI: 10.1073/pnas.1804932115. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6003358/>. Acesso em: 5 ago. 2025.

RADOVANOVIC, Cremilde Aparecida Trindade; DOS SANTOS, Lucimary Afonso; CARVALHO, Maria Dalva de Barros, MARCON, Sonia Silva. Arterial hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. **Revista Latino Americana Enfermagem**, 22(4):547-53, 2014. DOI: 10.1590/0104-1169.3345.2450. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4292653/?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 15 ago. 2025.

RAGHU, Ganesh; et al. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. **Curr Neuropharmacol**, 19(8):1202-1224, 2021. DOI: 10.2174/1570159X19666201230144109. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8719286/>. Acesso em: 06 jul. 2024.

RAIZADA, Mohan; FERREIRA, Anderson. ACE2: a new target for cardiovascular disease therapeutics. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, 50(2):112-119, 2007. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3180986219. Disponível em: <https://journals.lww.com/view>. Acesso em: 30 jan. 2021.

RAJENDRAN, Naresh K.; LIU, Weimin; CAHILL, Paul A.; REDMOND, Eileen M. Alcohol and vascular endothelial function: Biphasic effect highlights the importance of dose. **Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)**. Aug, 47(8):1467-1477, 2023. DOI: 10.1111/acer.15138. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 25 jul. 2024.

RAMANA, Kota V.; REDDY, Aramati B. M.; MAJETI, N. V. Ravi Kumar; SINGHAL, Sharad S. Therapeutic Potential of Natural Antioxidants. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Aug 15;2018:9471051, 2018. DOI: 10.1155/2018/9471051. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6114057/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

RAY, Adarsh; MAHARANA, Krushna; MEENAKSHI, Sarasa; SINGH, Sanjiv. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. **Health Sciences Review**, 2023. DOI: [10.1016/j.hsr.2023.100084](https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100084). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/view>. Acesso em: 25 jul. 2024.

REN, Shouzhong; CHEN, Bangpei; MA, Zhijian; HU, Hui; XIE, Yiqiang. Polygonum hydropiper extract attenuates ethanolinduced gastric damage through antioxidant and antiinflammatory pathways. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 54(8): e10841, 2021. ISSN: 1414-431X. DOI: 10.1590/1414-431X2020e10841. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 06 ago. 2024.

RIBEIRO, Dayane C.; *et al.* Bioactive bioflavonoids from *Platonia insignis* (bacuri) residues as added value compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 786–799, abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20200230>. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 23 jul. 2025.

RIBEIRO DE CAMPOS, Ruy; BERGAMASCHI, Cassia T. Neurotransmission alterations in central cardiovascular control in experimental hypertension. **Current Hypertension Reviews**, v. 2, n. 3, p. 193–198, 2006. DOI: [10.2174/157340206778132590](https://doi.org/10.2174/157340206778132590). Disponível em: <https://doi.org/10.2174/157340206778132590>. Acesso em: 4 ago. 2025.

RIBEIRO, José Francisco; *et al.* Emulgel tópico de manteiga de bacuri (*Platonia insignis* Mart.) e piroxicam para o tratamento da artrite: ensaios pré-clínicos. **Revista Aracê**, [S.l.], v. 6, n. 2, out. 2024. DOI: <https://doi.org/10.56238/arev6n2-013>. Disponível em: <https://periodicos.newsciencepubl.com/arace/article/view/652>. Acesso em: 23 jul. 2025.

RITCHIE, Rebecca H.; *et al.* The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease. **Pharmacol Res.** Feb;116:57-69, 2017. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.12.017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 06 set. 2024.

RIZO-TÉLLEZ, Salma A.; SEKHERI, Meriem; FILEP, János G. Myeloperoxidase: Regulation of Neutrophil Function and Target for Therapy. **Antioxidants** (Basel), Nov 21;11(11):2302, 2022. DOI: 10.3390/antiox11112302. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9687284/>. Acesso em: 02 set. 2024.

ROCHE, Marjolaine; RONDEAU, Philippe; SINGH, Nihar Ranjan; TARNUS, Evelyne; BOURDON, Emmanuel. The antioxidant properties of serum albumin. **FEBS Letters**, v. 582, n. 13, p. 1783–1787, 11 jun. 2008. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.057. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 24 out. 2025.

ROCHETTE, Luc; LORIN, Julie; ZELLER, Marianne; *et al.* Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: Possible therapeutic targets?. **Pharmacology and Therapeutics**, 140 (3), pp.239-257, 2013. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.004ff. fffhal03434261f. Disponível em: <https://ubourgogne.hal.science/hal-03434261/document>. Acesso em: 12 out. 2024.

ROCKENBACH, Ismael Ivan. **Compostos fenólicos, ácidos graxos e capacidade antioxidante do bagaço da vinificação de uvas tintas (*Vitis vinifera* e *Vitis labrusca*)**. 2008. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, Florianópolis. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/view>. Acesso em: 23 jul. 2025.

RODRIGUES LIMA, Simone Kelly; *et al.* Systematic mapping of the production chain of “bacuri” (*Platonia insignis* Mart.) in Brazil. **Sustainability**, [S.l.], v. 14, n. 22, p. 15051, nov. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/su142215051>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2071-1050/14/22/15051>. Acesso em: 23 jul. 2025.

RODRIGUES, Vera Lúcia Ferreira. Caracterização agrônômica e morfológica de plantas e frutos de bacurizeiro (*Platonia insignis*) na mesorregião do nordeste paraense. **Revista**

Contemporânea, [S.l.], v. 3, n. 6, p. 5600–5612, 2023. DOI: [10.56083/RCV3N6-048](https://doi.org/10.56083/RCV3N6-048). Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/view>. Acesso em: 23 julho. 2025

ROEHLEN, Natascha; CROUCHET, Emilie; BAUMERT, Thomas F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. **Cells**, v. 9, n. 4, p. 875, 3 abr. 2020. DOI: 10.3390/cells9040875. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7226751/> Acesso em: 15 nov. 2025.

ROTH, Gregory A.; *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, Dec 22;76(25):2982-3021, 2021. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.039. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 04 jun. 2024.

ROY, Roman; WILCOX, Joshua; WEBB, Andrew J.; O'GALLAGHER, Kevin. Dysfunctional and Dysregulated Nitric Oxide Synthases in Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. **International Journal of Molecular Sciences**, 24(20):15200, 2023. DOI: 10.3390/ijms242015200. Disponível em: <https://www.mdpi.com/view>. Acesso em: 09 set. 2024.

RUA, R. M.; *et al.* Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol. **Life Sciences**, v. 94, n. 2, p. 158–163, 17 jan. 2014. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.10.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157457/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

RUFINO, Maria S. M.; ALVES, Ricardo E.; FERNANDES, Fabiano A. N.; BRITO, Edy S. Free radical scavenging behavior of ten exotic tropical fruits extracts. **Food Research International**, [S.l.], v. 44, p. 2072–2075, 2011. DOI: 10.1016/j.foodres.2010.07.002. Disponível em: <https://www.embrapa.br/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

RUHFEL, Brad; STEVENS, Peter F.; DAVIS, Charles C. Combined morphological and molecular phylogeny of the Clusioid clade (Malpighiales) and the placement of the ancient rosid macrofossil Paleoclusia. **International Journal of Plant Sciences**, Chicago, v. 174, n. 6, p. 910-936, 2013. DOI: 10.1086/670668. Disponível em: <https://www.researchgate.net/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

RUPARELIA, Neil; *et al.* Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. **Nature Reviews Cardiology**, May;14(5):314, 2017. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.33. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2017.33>. Acesso em: 09 set. 2024.

RUSH, James; AULTMAN, Crystal. Vascular biology of angiotensin and the impact of physical activity. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**. 33(1):162-172, 2008. DOI: 10.1139/H07-147. Disponível em: <https://cdnscepub.com/doi/abs/10.1139/h07-147>. Acesso em: 10 fev. 2021.

SALAZAR, Gloria. NADPH Oxidases and Mitochondria in Vascular Senescence. **International Journal of Molecular Sciences**, Apr 29;19(5):1327, 2018. DOI: 10.3390/ijms19051327. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5983750/>. Acesso em: 31 ago. 2024.

SALEHI, Bahare *et al.* Plant-derived bioactives and oxidative stress-related disorders: a key trend towards healthy aging and longevity promotion. **Applied Sciences**, v. 10, n. 3, p. 947, fev. 2020. DOI: 10.3390/app10030947. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/3/947>. Acesso em: 22 out. 2025.

SALMERÓN-MANZANO, Esther; GARRIDO-CARDENAS, Jose Antonio; MANZANO-AGUGLIARO, Francisco. Worldwide research trends on medicinal plants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 10, p. 3376, maio 2020. DOI: 10.3390/ijerph17103376. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/10/3376>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SAMMAN TAHHAN, Ayman; *et al.* Association between oxidative stress and atrial fibrillation. **Heart Rhythm**, v. 14, n. 12, p. 1849-1855, dez. 2017. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.07.028. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 22 out. 2025.

SAMPAIO, Rosana; MANCINI, Marisa Cotta. Systematic review studies: a guide to a judicious synthesis of scientific evidence. **Revista Brasileira Fisioterapia**. São Carlos, 11(1):83-89, 2007. ISSN:1809-9246. DOI: 10.1590/s1413-3555200700010. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 02 mar. 2021.

SAMUNI, Yuval; GOLDSTEIN, Sara; DEAN, Olivia M.; BERK, Michael. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, n. 8, p. 4117–4129, 2013. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23618697/>. Acesso em: 11 nov. 2025.

SANJULIANI, Antônio Felipe. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. **SOCERJ Magazine**, 15(4):210-218, 2002. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista>. Acesso em: 25 fev. 2021.

SANTOS, Célio X. C.; *et al.* Endoplasmic reticulum stress and Nox-mediated reactive oxygen species signaling in the peripheral vasculature: potential role in hypertension. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 20, n. 1, p. 121-134, jan. 2014. DOI: 10.1089/ars.2013.5262. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3880927/>. Acesso em: 10 set. 2025

SANTOS, Janderson Castro dos; *et al.* Uso de *Platonia insignis* Mart. (Bacuri) sobre o tecido pulpar: uma nova possibilidade anti-inflamatória na odontopediatria. **Revisa**, v. 14, n. 2, p. 1380-1383, mar. 2025. DOI: 10.36239/revisa.v14.2.p1380a1383. Disponível em: <https://rdcsa.emnuvens.com.br/revista/article/view/923>. Acesso em: 22 set. 2025.

SANTOS JÚNIOR, R. Q. dos. *et al.* Estudo histológico da cicatrização de feridas cutâneas utilizando a banha de bacuri (*Platonia insignis* Mart.). **ConScientiae Saúde**, v.9, n. 4, p. 575-581, 2010. ISSN 1677-1028. Disponível em: <https://www.redalyc.org/view>. Acesso em: 16 jul. 2025.

SARATALE, Rijuta Ganesh; SARATALE, Ganesh Dattatraya; AHN, Somin; SHIN, Han-Seung. Grape pomace extracted tannin for green synthesis of silver nanoparticles: assessment of their antidiabetic, antioxidant potential and antimicrobial activity. **Polymers**, [S. l.], v. 13, n. 24, e4355, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym13244355>. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2073-4360/13/24/4355>. Acesso em: 22 out. 2025.

SCHROTTMAIER, Waltraud C.; MUSSBACHER, Marion; SALZMANN, Manuel; ASSINGER, Alice. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease. **Atherosclerosis**, 307. August 2020, Pages 109-120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.018>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 09 set. 2024.

SCHULZE, Ryan J.; *et al.* The cell biology of the hepatocyte: A membrane trafficking machine. **The Journal of Cell Biology**. Jul 1;218(7):2096-2112, 2019. DOI: 10.1083/jcb.201903090. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6605791/>. Acesso em: 04 jul. 2024.

SCHUURMAN, Meg; *et al.* N-acetyl-L-cysteine treatment reduces beta-cell oxidative stress and pancreatic stellate cell activity in a high fat diet-induced diabetic mouse model. **Frontiers in Endocrinology** (Lausanne). Aug 25;13:938680, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.938680. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9452715/>. Acesso em: 06 jul. 2024.

SCIOLI, Maria Giovanna; *et al.* Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. **J Clin Med**. Jun 25;9(6):1995, 2020. DOI: 10.3390/jcm906199. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355625/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

SCOTT, Rizaldy; QUAGGIN, Susan. Review series: The cell biology of renal filtration. **J. Cell. Biol.** Nova York - EUA, Apr 27;209(2):199-210, 2015. ISSN: 1540-8140. DOI: 10.1083/jcb.201410017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918223/>. Acesso em: 23 mar. 2024.

SEDEEK, Mona; NASRALLAH, Rania; TOUYZ, Rhian; HÉBERT, Richard. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. **J. Am. Soc. Nephrol.** Estados Unidos, Oct;24(10):1512-8, 2013. ISSN: 15333450. DOI: 10.1681/ASN.2012111112. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970124/>. Acesso em: 23 mar. 2024.

SEITZ, Helmut K.; MOREIRA, Bernardo; NEUMAN, Manuel G. Pathogenesis of Alcoholic Fatty Liver a Narrative Review. **Life**, 13(8):1662, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13081662>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/8/1662>. Acesso em: 07 jul. 2024.

SEKHON, Bipanjeet; SEKHON, Charanpal; KHAN, Mushfiquddin; PATEL, Sunil J.; SINGH, Inderjit; SINGH, Avtar K. N-acetyl cysteine protects against injury in a rat model of focal cerebral ischemia. **Brain Research**, v. 971, n. 1, p. 1–8, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 11 nov. 2025.

SENA, Cristina M.; LEANDRO, Adriana; AZUL, Lara; SEIÇA, Raquel; PERRY, George. Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. **Front. Physiol**, 9:1668, 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.01668. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 08 set. 2024.

SENONER, Tomas; DICHTL, Wolfgang. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? **Nutrients**. Suíça, Sep 4;11(9):2090, 2019. ISSN: 2072-6643. DOI: 10.3390/nu11092090. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487802/>. Acesso

em: 22 mar. 2024.

SERRA, Josilene Lima; *et al.* Alternative sources of oils and fats from Amazonian plants: fatty acids, methyl tocols, total carotenoids and chemical composition. **Food Research International**, [S. l.], v. 116, p. 12–19, fev. 2019. DOI: [10.1016/j.foodres.2018.12.028](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.12.028). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SETZER, Mary C.; SETZER, William N.; JACKES, Betsy R.; GENTRY, Glenn A.; MORIARITY, Debra M. The medicinal value of tropical rainforest plants from Paluma, North Queensland, Australia. **Pharmaceutical Biology**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 67–78, 2001. DOI: [10.1076/phbi.39.1.67.5944](https://doi.org/10.1076/phbi.39.1.67.5944). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SEVERO, Luana Oliveira; BOEIRA, Silvana Peterini; GOMES, Marcelo Gomes de; BACKES, Lucas; MADALOSSO, Luigi Muller; BALOK, Franciele Romero Machado. Efeitos bioquímicos do óleo de bacuri (*Platonia insignis*) em camundongos machos / Biochemical effects of bacuri oil (*Platonia insignis*) in male mice. **Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde**, Rio de Janeiro, v. 18, e73360, 2023. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1532279>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SHAITO, Abdullah; *et al.* Herbal Medicine for Cardiovascular Diseases: Efficacy, Mechanisms, and Safety. **Front. Pharmacol.** 11:422, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00422. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 30 ago. 2024.

SHANLEY, Patricia; MEDINA, Gabriel (ed.). **Frutíferas e plantas úteis na vida amazônica**. Belém: CIFOR; Imazon, 2005. 300 p. Il. ISBN 85-88808-02-1. Disponível em: <https://www.cifor-icraf.org/view>. Acesso em: 22 jul. 2025

SHAO, Ying; *et al.* Immunosuppressive/anti-inflammatory cytokines directly and indirectly inhibit endothelial dysfunction--a novel mechanism for maintaining vascular function. **Journal of Hematology Oncology**. Oct 31;7:80, 2014. DOI: 10.1186/s13045-014-0080-6. Disponível em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/article>. Acesso em: 31 ago. 2024.

SHARIF, Muhammad Anees; BAYRAKTUTAN, Ulvi; YOUNG, Ian Stuart; SOONG, Chee Voon. N-acetylcysteine does not improve the endothelial and smooth muscle function in the human saphenous vein. **Vascular and Endovascular Surgery**, v. 41, n. 3, p. 239-245, 2007. DOI: 10.1177/1538574407299618. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/view>. Acesso em: 11 nov. 2025.

SHARIFI-RAD, Mehdi; *et al.* Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. **Front Physiol.** Jul 2;11:694, 2020. DOI: 10.3389/fphys.2020.00694. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journal>. Acesso em: 02 jun. 2024.

SHARMA, Nitika; PALIA, Priyankul; CHAUDHARY, Amit; SHALINI; VERMA, Kritika; KUMAR, Inder. A review on pharmacological activities of lupeol and its triterpene derivatives. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 10, n. 5, p. 325–332, 2020. DOI: [10.22270/jddt.v10i5.4280](https://doi.org/10.22270/jddt.v10i5.4280). Disponível em: <https://scispace.com/pdf/a-review>. Acesso em: 29 out. 2025.

SHASAVANI, Davar; KAZERANI, Hamid Reza; KAVEH, Samira; GHOLIPOUR-KANANI, Hosna. Determination of some normal serum parameters in starry sturgeon (*Acipenser stellatus* Pallas, 1771) during spring season. **Comparative Clinical Pathology**, v. 19, n. 1, p. 57-61, Feb. 2010. DOI: 10.1007/s00580-009-0899-3. Disponível em: <https://www.researchgate.net/view>. Acesso em: 9 abr. 2024.

SHIBA, Yuko; *et al.* Flavonoids as substrates and inhibitors of myeloperoxidase: molecular actions of aglycone and metabolites. **Chem Res Toxicol**. Aug;21(8):1600-9, 2008. DOI: 10.1021/tx8000835. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx8000835>. Acesso em: 06 set. 2024.

SHRAIDEH, Ziad; BADRAN, Darwish; ALZBEEDE, Alzbeede. Effect of Honey and Aqueous Garlic Extracts against Short-Term Exposure of Cigarette Tobacco Smoking in Mice: Histopathological and Biochemical Investigations. **J Toxicol**, Feb 19;2024:5539447, 2024. DOI: 10.1155/2024/5539447. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/view>. Acesso em: 10 ago. 2024.

SILVA, Ana P.; *et al.* Garcinielliptone FC: antiparasitic activity without cytotoxicity to mammalian cells. **Toxicology in Vitro**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 681-687, jun. 2015. DOI: 10.1016/j.tiv.2014.12.014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SILVA, Anderson França da; *et al.* Anti-Candida albicans activity of ononin and other secondary metabolites from *Platonia insignis* Mart. **Metabolites**, [S. l.], v. 12, n. 11, e1014, out. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo12111014>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-1989/12/11/1014>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SILVA, Andréia G. A.; *et al.* Composição química e atividades fotoprotetora e antiradicalar in vitro dos galhos de *Platonia insignis* (Clusiaceae). **Química Nova**, [S. l.], v. 44, n. 8, p. 954–962, maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170761>. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SILVA, Carla B. P.; *et al.* Ethanol: striking the cardiovascular system by harming the gut microbiota. **American Journal Physiology Heart and Circulatory Physiology**, Aug 1;321(2):H275-H291, 2021. DOI: 10.1152/ajpheart.00225.2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8410123/>. Acesso em: 02 set. 2024.

SILVA, Denise Brentan da; MATOS, Maria de Fátima Cepa; NAKASHITA, Simone; *et al.* Isolamento e avaliação da atividade citotóxica de alguns alcalóides oxaporfinicos obtidos de *annonaceae*. **Química Nova**, 30(8):1809-1812, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/yGbmMc5DynsMnVdHx8C5cqL/>. Acesso em: 28 fev. 2021. DOI: 10.1590/s0100-40422007000800004.

SILVA, Maisa Gomes da. **Efeitos sobre perfil antioxidante e reatividade vascular induzidos por uma manteiga obtida das sementes de *Platonia insignis* Mart. em modelo de hipertensão L-NAME em ratas.** 2019. 89 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Piauí, Parnaíba-PI. Disponível em: <https://repositorioinstitucional.ufdpar.edu.br/handle/prefix/659>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SILVA, Marcella Pereira da; SILVA, Bruna Pereira da; CANDIDO, Giselle Moraes;

ZOCOLI, Gabriella Ruela; FERREIRA, Manuela Valente; FRANCO, Danielle Cristina Zimmermann. N - acetilcisteína: múltiplos papéis na terapêutica. **Europub Journal of Health Research**, Portugal, v.3, n.4, p. 306-313, Ed. Esp., Nov., 2022. ISSN: 2795-4498. Disponível em: <https://ojs.europubpublications.com/view>. Acesso em: 15 jul. 2024.

SILVA, Maria Lanna Souza da; *et al.* Therapeutic action of the ethanolic extract of *Platonia insignis* Mart. leaves on induced respiratory distress syndrome in rats. **South African Journal of Botany**, [S. l.], v. 160, p. 235–245, set. 2023. DOI: 10.1016/j.sajb.2023.06.049. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira; *et al.* (orgs.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 7. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2017.

SIMON, Liz; MOLINA, Patricia E. Cellular Bioenergetics: Experimental Evidence for Alcohol-induced Adaptations. **Function** (Oxf), Aug 24;3(5), 2022. DOI: 10.1093/function/zqac039. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 02 jul. 2024.

SINIMBÚ NETO, Francisco de Assis. **Germinação “in vitro” de grãos de pólen de bacuri (*Platonia insignis* Mart.) – Clusiaceae**. 2010. 65 f. Tese (Doutorado em Agronomia – Produção Vegetal) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal. Disponível em: [Repositório UNESP](#). Acesso em: 23 jul. 2025.

SIQI, Hu; *et al.* Association of LDL-C/HDL-C ratio with coronary heart disease: A meta-analysis. **Indian Heart Journal**, Mar-Apr;76(2):79-85, 2024. DOI: 10.1016/j.ihj.2024.01.014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 04 jul. 2024.

SIRAGY; Helmy; DE GASPARO, Marc; CAREY, Robert. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats. **Hypertension**, 35(5):1074-1077, 2000. DOI: 10.1161/01.hyp.35.5.1074. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/view>. Acesso em: 28 fev. 2021.

SOHN, Jong-Woo; HO, Won-Kyung. Cellular and systemic mechanisms for glucose sensing and homeostasis. **Pflugers Arch**, Nov 472(11):1547-1561, 2020. DOI: 10.1007/s00424-020-02466-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article>. Acesso em: 04 jul. 2024.

SONOBE, Takashi; KAKINUMA, Yoshihiko. Non-neuronal cell-derived acetylcholine, a key modulator of the vascular endothelial function in health and disease. **Front. Cardiovasc. Med.**, May 15;11:1388528, 2024. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1388528. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journal>. Acesso em: 20 jul. 2024.

SOPPERT, Josefín; LEHRKE, Michael; MARX, Nikolaus; JANKOWSKI, Joachim; NOELS, Heidi. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 159:4-33, 2020. DOI: 10.1016/j.addr.2020.07.019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 08 jul. 2024.

SOUSA, Cleyton M. de Melo; CHAVES, Mariana H. Fenóis totais e atividade antioxidante de extratos de cascas do bacuri. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 30., 2007, Águas de Lindóia. **Anais...** Águas de Lindóia: Sociedade Brasileira de

Química, 2007. Disponível em: <https://www.sbq.org.br/30ra/cdrom/resumos/T1218-1.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SOUZA, Taciana Oliveira de; *et al.* Atividade antioxidante pelo método DPPH dos extratos e frações das sementes de *Platonia insignis* Mart. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 32., 2009, Fortaleza. **Anais...** Fortaleza: Sociedade Brasileira de Química, 2009. Disponível em: <https://www.sbq.org.br/32ra/cdrom/resumos/T0672-1.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SOUZA, Adriana Cunha; *et al.* *Platonia insignis* Mart., a Brazilian Amazonian plant: the stem barks extract and its main constituent lupeol exert antileishmanial effects involving macrophages activation. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2017, e3126458, ago. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/3126458>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5567447/>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SOUZA, Bruna Carvalho Cantal de; *et al.* Lip balm made from butter extracted from bacuri (*Platonia insignis* Mart.) Amazonian fruit seeds: development and characterization. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S. l.], v. 26, p. 45–50, out. 2024. ISSN 1983-084X. Disponível em: <https://www.sbpmed.org.br/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SOUZA, Isis G. B. **Aspectos biológicos, econômicos e genéticos do bacurizeiro: uma frutífera nativa da região Amazônica com expansão na região Meio-Norte do Brasil**. Goiânia: Editora Espaço Acadêmico, 2018. 44 p. ISBN 978-85-5440-058-3. Disponível em: <https://www.researchgate.net/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SOUZA, Renato da Silva. **Extração de semente de bacuri (*Platonia insignis*) obtida por diferentes processos e modelagem matemática para a descrição da curva global de extração de bacuri (*Platonia insignis*), pripioca (*Cyperus articulata*) e açaí (*Euterpe oleracea*)**. 2014. 163 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Federal do Pará, Belém. Disponível em: <https://ppgeq.propesp.ufpa.br/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SPINELLI, Antônio Carlos de Souza. Obesidade e Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**. 25(1):23-9, 2018. ISSN 1519-7522. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/view>. Acesso em: 12 jan. 2021.

SPOLARICS; Z.; *et al.* Acute alcohol administration attenuates insulin-mediated glucose use by skeletal muscle. **Am J Physiol**, Dec;267(6 Pt 1):E886-91, 1994. DOI: 10.1152/ajpendo.1994.267.6.E886. Disponível em: <https://journals.physiology.org/view>. Acesso em: 04 jul. 2024.

STEINER, Jennifer L.; CROWELL, Kristen T.; LANG, Charles H. Impact of Alcohol on Glycemic Control and Insulin Action. **Biomolecules**, Sep 29;5(4):2223-46, 2015. DOI: 10.3390/biom5042223. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/view>. Acesso em: 04 jul. 2024.

STEVEN, Sebastian; *et al.* Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. **Oxid Med Cell Longev**, Jun 23;2019:7092151, 2019. DOI: 10.1155/2019/7092151. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6612399/>. Acesso em: 02 ago. 2024.

STORCH, Amanda Sampaio; MATTOS, João Dario de; ALVES, Renata; *et al.* Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 262-273, 2017. DOI: 10.5935/2359-4802.20170034. Disponível em: <https://ijcscardiol.org/pt-br/article>. Acesso em: 24 mar. 2024.

SULAIMAN, Alief Gusnirwan; SANGGING, Putu Ristyaning Ayu. Malondialdehyde (MDA) as a Marker of Oxidative Stress in Various Diseases. **Medical Profession Journal of Lampung**, 14 (2), 321-325, 2024. DOI: <https://doi.org/10.53089/medula.v14i2.990>. Disponível em: <https://www.journalofmedula.com/view>. Acesso em: 18 jun. 2024.

SUN, H.; PATEL, KP; MAYHAN, WG. Tetrahydrobiopterin, a cofactor for NOS, improves endothelial dysfunction during chronic alcohol consumption. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2001 Nov;281(5):H1863-9. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.5.H1863.

SUN, Kang; LI, Yi-Yuan; JIN, Jin. A double-edged sword of immuno-microenvironment in cardiac homeostasis and injury repair. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. Volume 6, Issue 1, December, Article number 79, 2021. ISSN: 20959907. DOI: 10.1038/s41392-020-00455-6. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 09 set. 2024.

SUN, X.; ZHOU, Z.; KANG, Y. J. Attenuation of doxorubicin chronic toxicity in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart. **Cancer Research**, v. 61, n. 8, p. 3382-3387, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309296/>. Acesso em 18 nov. 2025.

TAKAISHI, Kazumi; KINOSHITA, Hiroyuki; KAWASHIMA, Shingo; KAWAHITO, Shinji. Human Vascular Smooth Muscle Function and Oxidative Stress Induced by NADPH Oxidase with the Clinical Implications. **Cells**. Jul 31;10(8):1947, 2021. DOI: 10.3390/cells10081947. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8393371/>. Acesso em: 08 set. 2024.

TANWAR, Sudeep; RHODES, Freya; SRIVASTAVA, Ankur; TREMBLING, Paul M.; ROSENBERG, William M. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. **World Journal Gastroenterology**, Jan 14;26(2):109-133, 2020. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.109. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6962431/>. Acesso em: 06 ago. 2024.

TEIXEIRA, Nayane; MELO, Jean C. S.; BATISTA, Luiz F.; PAULA-SOUZA, Juliana; FRONZA, Pâmella; BRANDÃO, Maria G. L. Edible fruits from Brazilian biodiversity: a review on their sensorial characteristics versus bioactivity as tool to select research. **Food Research International**, [S. l.], v. 119, p. 325–348, maio 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.01.058>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 22 jul. 2025.

TEJCHMAN, Karol; KOTFIS, Katarzyna; SIENKO, Jerzy. Biomarkers and Mechanisms of Oxidative Stress-Last 20 Years of Research with an Emphasis on Kidney Damage and Renal Transplantation. **Int. J. Mol. Sci.** Alemanha, Jul 27;22(15):8010, 2021. ISSN: 1432-0738. DOI: 10.3390/ijms22158010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343967/>. Acesso em: 05 mai. 2024.

TIRAPELLI, Carlos R.; *et al.* Ethanol consumption increases blood pressure and alters the

responsiveness of the mesenteric vasculature in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, n. 3, p. 331-341, Mar. 2008. DOI: 10.1211/jpp.60.3.0008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18284813/>. Acesso em: 12 ago. 2024.

TIRAPELLI, Luis F.; *et al.* Chronic ethanol consumption induces histopathological changes and increases nitric oxide generation in the rat liver. **Tissue and Cell**, v. 43, n. 6, p. 384-391, dez. 2011. DOI: 10.1016/j.tice.2011.08.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 02 nov. 2025.

TIRAPELLI, Luis F.; *et al.* Ethanol consumption increases the expression of endothelial nitric oxide synthase, inducible nitric oxide synthase and metalloproteinases in the rat kidney. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 64, n. 1, p. 68-76, jan. 2012. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01396.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150674/>. Acesso em: 20 jul. 2024.

TIWARI, Prashant; KUMAR, Bimlesh; KAUR, Mandeep; *et al.* Phytochemical screening and extraction: a review. **International Pharmaceutica Science**, 1(1):98-106, 2011. Disponível em: <https://docshare.tips/phytochemical>. Acesso em: 15 abr. 2021.

TOFAS, Tryfonas; *et al.* Exercise-Induced Regulation of Redox Status in Cardiovascular Diseases: The Role of Exercise Training and Detraining. **Antioxidants** (Basel), Dec 23;9(1):13, 2019. DOI: 10.3390/antiox9010013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7023632/>. Acesso em: 06 set. 2024.

TOUYZ, Rhian M.; *et al.* Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 36, n. 5, p. 659-670, maio 2020. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.081. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 9 set. 2025.

TOUYZ, Rhian; SCHIFFRIN, Ernesto. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. **Pharmacological Reviews**. 52(4):639-672, 2000. Disponível em: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/52/4/639.short>. Acesso em: 22 mar. 2021.

TRAVLOS, G. S.; MORRIS, R. W.; ELWELL, M. R.; DUKE, A.; ROSENBLUM, S.; THOMPSON, M. B. Frequency and relationships of clinical chemistry and liver and kidney histopathology findings in 13-week toxicity studies in rats. **Toxicology**, v. 107, p. 17-29, 1996. DOI: 10.1016/0300-483X(95)03197-N. Disponível em: <https://2024.sci-hub.se/view>. Acesso em: 16 nov. 2025.

TRIPATHI, Parul; TRIPATHI, Prashant; KASHYAP, Luv; SINGH, Vinod. The role of nitric oxide in inflammatory reactions. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 51, n. 3, p. 443-452, Dec. 2007. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2007.00329.x. Disponível em: <https://academic.oup.com/femspd/article/51/3/443/631090>. Acesso em: 5 set. 2025.

TRIPATHY, Baishnab Charan; OELMÜLLER, Ralf. Reactive oxygen species generation and signaling in plants. **Plant Signaling and Behaviour** 7, 1621-1633, 2012. DOI: 10.4161/psb.22455. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3578903/>. Acesso em: 04 mar. 2024.

TSERMPINI, Evangelia Eirini; PLEMENITAŠ ILJEŠ, Anja; DOLŽAN, Vita. Alcohol-

Induced Oxidative Stress and the Role of Antioxidants in Alcohol Use Disorder: A Systematic Review. **Antioxidants**, v. 11, n. 7, p. 1374, Jul. 2022. DOI: 10.3390/antiox11071374. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/7/1374>. Acesso em: 5 jul. 2025.

TSUTSUI, Hiroyuki; KINUGAWA, Shintaro; MATSUSHIMA, Shouji. Oxidative stress and heart failure. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, [S. l.], v. 301, n. 6, p. H2181–H2190, dez. 2011. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2011. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00554.2011>. Acesso em: 22 jul. 2025.

VADUGANATHAN, Muthiah; MENSAH, George A.; TURCO, Justine Varieur; FUSTER, Valentin; ROTH, Gregory A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. **Journal of the American College of Cardiology**, Dec, 20;80 (25) 2361–2371, 2022. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 03 set. 2024.

VALKO, Marian; JOMOVA, Klaudia; RHODES, Christopher; et al. Redox- and non-redoxmetal-induced formation of free radicals and their role in human disease. **Archives of Toxicology**. Suíça, 90(1)1-37, 2016. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.1007/s00204-015-1579-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360776/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

VANHOUTTE, Paul M.; FELETOU, Michel; TADDEI, Stefano. Endothelium-dependent contractions in hypertension. **British Journal of Pharmacology**, v. 157, n. 4, p. 527–533, 2009. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706042. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/view> Acesso em: 11 nov. 2025.

VAŠKOVÁ, Janka; KOČAN, Ladislav; VAŠKO, Ladislav; PERJÉSI, Pál. Glutathione-related enzymes and proteins: a review. **Molecules**, v. 28, n. 3, p. 1447, 2023. DOI: 10.3390/molecules28031447. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/3/1447>. Acesso em: 5 nov. 2025.

VAZIRI, Nosratola. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. **Iran J Kidney Dis**. Jan;2(1):1-10, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19367002/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

VAZIRI, Nosratola; RODRIGUEZ-ITURBE, Bernardo. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. **Nat Clin Pract Nephrol**, 2:582-93, 2006. DOI: 10.1038/ncpneph0283. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003837/>. Acesso em: 22 mar. 2024.

VIANNA, Juliana Santos. **Caracterização anatômica, morfológica e química de quimiotipos de Ocimum gratissimum Lineu**. 2009. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) – Faculdade de Agronomia e Medicina, Brasília. Disponível: <http://repositorio.unb.br/view>. Acesso em: 22 mar. 2021.

VICTÓRIO, Cristiane Pimentel; KUSTER, Ricardo Machado; MOURA, Roberto Soares de; LAGE, Celso Luiz Salgueiro. Vasodilator activity of extracts of field *Alpinia purpurata* (Vieill) K. Schum and A. zerumbet (Pers.) Burt et Smith cultured in vitro. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 3, p. 507-514, 2009. DOI: 10.1590/S1984-82502009000300017. Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 12 mai. 2021.

VIEGAS Jr., Cláudio; BOLZANI, Vanderlan da Silva; BARREIRO, Eliezer J. Os Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna. **Química Nova**, 29(2):326-337, 2006. DOI: [10.1590/S0100-40422006000200025](https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000200025). Disponível em: <https://www.scielo.br/view>. Acesso em: 25 mar. 2024.

VINARDELL, Maria Pilar; MITJANS, Montserrat. Lignins and their derivatives with beneficial effects on human health. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 18, n. 6, p. 1219, jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18061219>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/6/1219>. Acesso em: 22 jul. 2025.

VIVANCO, Ricardo Hugo; MENGE, Fernando Germán; BARRIGA, Pedro Alberto. Variaciones da la fragilidade osótica eritrocitária em bovinosa pastoreo sobre praderas com bajo contenido de selênio y suplementados o no com selênio. **Revista científica**. XVI, n. 3, p. 227-231, 2006. ISSN: 0798-2259. Disponível em: https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0798-22592006000300003&script=sci_abstract&tlng=es. Acesso em: 25 mar. 2024.

VOLOBUEVA, Aleksandrina; GRECHKO, Andrey; YET, Shaw-Fang; et al. Changes in Mitochondrial Genome Associated with Predisposition to Atherosclerosis and Related Disease. **Biomolecules**. 18; 9(8):377, 2019. DOI: 10.3390/biom9080377. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723661/>. Acesso em: 05 mai. 2024.

VONA, Rosa; PALLOTTA, Lucia; CAPPELLETTI, Martina; SEVERI, Carola; MATARRESE, Paola. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. **Antioxidants**, 30;10(2):201, 2021. DOI: 10.3390/antiox10020201. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7910878/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

WAKABAYASHI, Ichiro; SOTODA, Yoko. Alcohol drinking and peripheral arterial disease of lower extremity]. **Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi**, Feb;49(1):13-27, 2014. Japanese. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818355/>. Acesso em: 10 ago. 2024.

WANG, An-Lian; WANG, Jian-Ping; WANG, Hua; CHEN, Yuan-Hua; ZHAO, Lei; WANG, Long-Shou; WEI, Wei; XU, De-Xiang. A dual effect of N-acetylcysteine on acute ethanol-induced liver damage in mice. **Hepatology Research**, v. 34, n. 3, p. 199–206, 2006. DOI: 10.1016/j.hepres.2005.12.005.

WANG, Anqi; LI, Dan; WANG, Shengpeng; ZHOU, Fayang; LI, Peng; WANG, Yitao; LIN, Ligen. γ -Mangostin, a xanthone from mangosteen, attenuates oxidative injury in liver via NRF2 and SIRT1 induction. **Journal of Functional Foods**, v. 40, p. 544–553, jan. 2018. DOI: [10.1016/j.jff.2017.11.047](https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.047). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/view>. Acesso em: 29 out. 2025.

WANG, Xiang; ZHANG, Mao-Mao; WANG, Ya Jing; et al. The plasma membrane NADPH oxidase OsRbohA plays a crucial role in developmental regulation and drought-stress response in rice. **Physiol Plant**. Dinamarca, Apr;156(4):421-43, 2016. ISSN: 1399-3054. DOI: 10.1111/ppl.12389. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400148/>. Acesso em: 25 abr. 2024.

WATANABE, Ingrid Kazue Mizuno; CASARINI, Dulce Elena. Sistema renina angiotensina, novas evidências na fisiopatologia da hipertensão: importância para a prática clínica. **Journal**

of the Society of Cardiology of the State of São Paulo. São Paulo, 25(1):14-18, 2015. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/>. Acesso em: 10 jan. 2021.

WATANABE, Tetsu; BARKER, Tomas; BERK, Bradford. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. **Hypertension**. 45(2):163-169, 2005. DOI: 10.1161/01.HYP.0000153321.13792.b9. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/view>. Acesso em: 25 mar. 2021.

WATERMAN, Peter G.; HUSSAIN, Raouf A. Systematic significance of xanthonenes, benzophenones and biflavonoids in Garcinia. **Biochemical Systematics and Ecology**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 21–28, mar. 1983. DOI: [https://doi.org/10.1016/0305-1978\(83\)90025-X](https://doi.org/10.1016/0305-1978(83)90025-X). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/view>. Acesso em: 22 jul. 2025.

WEIDINGER, Adelheid; KOZLOV, Andrey V. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. **Biomolecules**, v. 5, n. 2, p. 472-484, Apr. 2015. DOI: 10.3390/biom5020472. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/5/2/472>. Acesso em: 5 jun. 2025.

WHILLIER, Stephney; RAFTOS, Julia E.; CHAPMAN, Bogdan; KUCHEL, Philip W. Role of N-acetylcysteine and cystine in glutathione synthesis in human erythrocytes. **Redox Report**, 14:3, 115-124, 2009. DOI: 10.1179/135100009X392539. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/view>. Acesso em: 15 jul. 2024.

WIECZOREK, Ewa; *et al.* Decreased Efficiency of Very-Low-Density Lipoprotein Lipolysis Is Linked to Both Hypertriglyceridemia and Hypercholesterolemia, but It Can Be Counteracted by High-Density Lipoprotein. **Nutrients**, Apr 8;13(4):1224, 2021. DOI: 10.3390/nu13041224. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8068045/>. Acesso em: 07 jul. 2024.

WILKENS, Trine L.; TRANÆS, Kaare; ERIKSEN, Jane N.; DRAGSTED, Lars O. Moderate alcohol consumption and lipoprotein subfractions: a systematic review of intervention and observational studies. **Nutr Rev**. Apr 8;80(5):1311-1339, 2022. DOI: 10.1093/nutrit/nuab102. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 10 ago. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Hypertension – Fact sheet. *Genebra*: WHO, 25 set. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Acesso em: 20 jan. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Uncontrolled high blood pressure puts over a billion people at risk. *Genebra*: WHO, 23 set. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/23-09-2025-uncontrolled-high-blood-pressure-puts-over-a-billion-people-at-risk>. Acesso em: 20 jan. 2026.

WU, Chien-Chang; LU, Yi-Huang; WEI, Bai-Luh; YANG, Shyh-Chyun; WON, Shen-Jen; LIN, Chun-Nan. Phloroglucinols with prooxidant activity from Garcinia subelliptica. **Journal of Natural Products**, [S. l.], v. 71, n. 2, p. 246–250, fev. 2008. DOI: 10.1021/np070507o. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166016/>. Acesso em: 22 out. 2025.

WU, S.-Y.; CHEN, C.-Y.; HUANG, T.-L.; TSAI, M.-C. Brain-derived neurotrophic factor and glutathione peroxidase as state biomarkers in alcohol use disorder patients undergoing

detoxification. **Medicine** (Baltimore), v. 99, n. 17, e19938, abr. 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000019938. Disponível em: <https://pubmed/view>. Acesso em: 5 nov. 2025.

WULFF, Anders Berg; NORDESTGAARD, Børge G. Lipids and lipoproteins. **Danish Medical Journal**, 70(7):A03230185, 2023. Disponível em: <https://ugeskriftet.dk/dmj/lipids-and-lipoproteins>. Acesso em: 08 jul. 2024.

XIE, Na; *et al.* NAD⁺ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential. **Signal transduction and targeted therapy**, 10, Vol.5 (1), p.227-227, Article 227, 2020. ISSN: 2059-3635. DOI: 10.1038/s41392-020-00311-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00311-7>. Acesso em: 13 ago. 2024.

YAMAGUCHI, Klenicy K. L.; *et al.* Amazonian Bacuri (*Platonia insignis* Mart.) fruit waste valorisation using response surface methodology. **Biomolecules**, [S. l.], v. 11, n. 12, p. 1767, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11121767>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/12/1767>. Acesso em: 22 jul. 2025.

YANG, Rui Li; SHI, Yong-Hui; HAO, Gang; LI, Wu; LE, Guo-Wei. Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: Relation between malondialdehyde and atherogenic index. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 43, n. 3, p. 154-158, 2008. DOI: 10.3164/jcbtn.2008044.

YI, Dan; *et al.* N-acetylcysteine stimulates protein synthesis in enterocytes independently of glutathione synthesis. **Amino Acids**, Feb;48(2):523-33, 2016. DOI: 10.1007/s00726-015-2105-z. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-015-2105-z>. Acesso em: 06 jul. 2024.

YILDIZ, Oguzhan; SEYREK, Melik; GUL, Husamettin. Pharmacology of arterial grafts for coronary artery bypass surgery. In: ARONOW, Wilbert S. (Ed.). **Artery Bypass**. (Edited volume) [S.l.]: IntechOpen, 2013. p. 251-276. DOI: 10.5772/54723. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/43500>. Acesso em: 5 nov. 2025.

YKI-JÄRVINEN, H.; KOIVISTO, V. A.; YLIKAHRI, R.; TASKINEN, M. R. Acute effects of ethanol and acetate on glucose kinetics in normal subjects. **Am J Physiol**, Feb;254(2 Pt 1):E175-80, 1988. DOI: 10.1152/ajpendo.1988.254.2.E175. Disponível em: <https://journals.physiology.org/view>. Acesso em: 04 jul. 2024.

YOGI, A.; *et al.* Ethanol-induced vasoconstriction is mediated via redox-sensitive cyclooxygenase-dependent mechanisms. **Clinical Science** (London), v. 118, n. 11, p. 657–668, 9 mar. 2010. DOI: 10.1042/CS20090352. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19954424/>. Acesso em: 5 jun. 2025.

YOU, Min; ARTEEL, Gavin E. Effect of ethanol on lipid metabolism. **Journal of Hepatology**, Feb;70(2):237-248, 2019. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.037. Disponível em: <https://www.journal-of-hepatology.eu/article>. Acesso em: 07 jul. 2024.

YU, Chenchen; CAI, Xixi; LIU, Xuejiao; LIU, Jianlong; ZHU, Na. Betulin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats via regulating the Sirt1/NLRP3/NF-κB signaling pathway. **Inflammation**, v. 44, n. 3, p. 1096–1107, jun. 2021. DOI: 10.1007/s10753-

020-01405-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33392937/>. Acesso em: 29 out. 2025.

YU, Tianhao; HUANG, Danhua; WU, Haokun; CHEN, Haibin; CHEN, Sen; CUI, Qingbin. Navigating calcium and reactive oxygen species by natural flavones for the treatment of heart failure. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 12, e718496, nov. 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.718496. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/article>. Acesso em: 22 jun. 2025.

YUGAR-TOLEDO, Juan Carlos; YUGAR Lara Buonalumi; TÁCITO, Lúcia Helena Bonalume; VILELA-MARTIN, José Fernando. Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v. 22, n. 3, p.84-92, 2015. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018>. Acesso em: 24 mar. 2024.

ZAKHARI, Samir. Alcohol Metabolism and Epigenetics Changes. **Alcohol Research**, 35(1):6–16, 2013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3860421/>. Acesso em: 18 jun. 2024.

ZAKHARI, Samir. Overview: how is alcohol metabolized by the body? **Alcohol Res Health**, 29(4):245-54, 2006. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6527027/>. Acesso em: 22 jun. 2024.

ZAMAN, Masihuz; NUSRAT, Saima; ZAKARIYA, Syed M; *et al.* Elucidating the interaction of clofazimine with bovine liver catalase; a comprehensive spectroscopic and molecular docking approach. **Journal of Molecular Recognition**, Inglaterra, v. 30, n. 8, p. e2619, 2017. ISSN: 1099-1352. DOI: 10.1002/jmr.2619. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28295815/>. Acesso em: 15 mar. 2024.

ZEKA, Ket; RUPARELIA, Ketan; ARROO, Randolph R. J.; BUDRIESI, Roberta; MICUCCI, Matteo. Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. **Diseases**, v. 5, n. 3, p. 19, 2017. DOI: 10.3390/diseases5030019. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5622335/>. Acesso em: 15 mar 2021.

ZHANG, Dengke; *et al.* Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. **Molecules**, 27(20), 7052, 2022; DOI: 10.3390/molecules27207052. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9607181/>. Acesso em: 08 jul. 2024.

ZHANG, Haiyang. Patent Institution, Innovation and Economic Growth in China. In: SONG, Liang; GARNAUT, Ross; FANG, Cai. **Deepening Reform for China's Long-Term Growth and Development**. Canberra, Australia: ANU Press, 2014, 507-529. ISBN 9781925021769. DOI: 10.26530/OAPEN_496494. Disponível em: <https://library.oapen.org/view>. Acesso em: 30 mar. de 2024.

ZHENG, M.; *et al.* The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics. **Antioxidants**, v. 12, n. 9, Art. 1675, 27 Aug. 2023. DOI: 10.3390/antiox12091675. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/9/1675>. Acesso em: 5 jun. 2025.

ZHOU, B; LARCO, Carrillo; DANAIE, G; *et al.* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of

1201 population-representative studies with 104 million participants. **Lancet.**, 398(10304):957-980, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journal>. Acesso em: 15 mar. 2021.

ZIMMERMAN, Matthew C.; *et al.* Requirement for Rac1-dependent NADPH oxidase in the cardiovascular and dipsogenic actions of angiotensin II in the brain. **Circulation Research**, v. 95, n. 5, p. 532-539, 03 set. 2004. DOI: 10.1161/01.RES.0000139957.22530.b9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15271858/>. Acesso em: 5 jun. 2025.

ZURAINI, Nur Zulaikha Azwa; *et al.* Promising Nutritional Fruits Against Cardiovascular Diseases: An Overview of Experimental Evidence and Understanding Their Mechanisms of Action. **Vasc Health Risk Manag**, Nov 23;17:739-769, 2021. DOI: 10.2147/VHRM.S328096. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>. Acesso em: 10 set. 2024.