



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

STÉFANY EVANGELISTA AZEVEDO

**AVALIAÇÃO DE EXTRATO DE *Cenostigma microphyllum* NO TRATAMENTO
DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS**

RECIFE

2025

STÉFANY EVANGELISTA AZEVEDO

**AVALIAÇÃO DE EXTRATO DE *Cenostigma microphyllum* NO TRATAMENTO
DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS**

TCC apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima.

Co-orientadora: Profa. Dra. Rebeca Xavier da Cunha.

RECIFE
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Azevedo, Stéfany Evangelista.

Avaliação de extrato de *Cenostigma microphyllum* no tratamento de alterações metabólicas / Stéfany Evangelista Azevedo. - Recife, 2025.

67 p. : il., tab.

Orientador(a): Vera Lúcia de Menezes Lima

Coorientador(a): Rebeca Xavier da Cunha

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.

Inclui referências, anexos.

1. Bioquímica. 2. Farmacognosia. 3. Alterações metabólicas. 4. *Cenostigma microphyllum*. 5. Extrato hidroalcolico. 6. Dieta de cafeteria. I. Lima, Vera Lúcia de Menezes. (Orientação). II. Cunha, Rebeca Xavier da. (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

STÉFANY EVANGELISTA AZEVEDO

**AVALIAÇÃO DE EXTRATO DA *Cenostigma microphyllum* NO TRATAMENTO DE
ALTERAÇÕES METABÓLICAS**

TCC apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 25/02/2025

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima
Departamento de Bioquímica - Centro de Biociências (CB) – UFPE

Presidente e primeiro avaliador: Prof. Dr. Ricardo Brandão
Departamento de Farmácia - Centro de Ciências da Saúde (CCS) – UFPE

Segundo avaliador: Me. Vycttor Mateus de Melo Alves da Silva
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Suplente: Mariana Alice Gonzaga Gabu
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

RESUMO

As alterações metabólicas resultam de mudanças bioquímicas no organismo, influenciadas por fatores como uma dieta desequilibrada, levando a doenças crônicas. O uso de plantas no tratamento dessas condições é uma prática antiga, adotada por razões socioeconômicas e culturais. Em vista disso, esse trabalho teve por objetivo avaliar os efeitos do extrato hidroalcoólico das folhas de *Cenostigma microphyllum* em camundongos com diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia induzida por dieta de cafeteria. Foram realizados testes *in vitro* para avaliação do potencial antioxidante do extrato. Referente aos testes *in vivo*, os animais foram divididos em cinco grupos experimentais: controle (CTRD), com ração padrão; cafeteria (CAF), com dieta cafeteria; e três grupos com dieta cafeteria e extrato hidroalcoólico em 50, 100 e 150 mg/kg. Foram avaliados o peso corporal, parâmetros bioquímicos como glicemia de jejum, triglicerídeos e colesterol total e frações. A análise fitoquímica mostrou a presença de fenóis totais, taninos e flavonoides. Os resultados dos testes antioxidantes demonstraram que o extrato de *C. microphyllum* exibiu atividade antioxidante relevante no teste DPPH, com 80,69% de sequestro do radical livre. No término do tratamento, o extrato demonstrou potencial hipoglicemiante nas doses de 50 mg/kg (-1,33%) e 100 mg/kg (+38,1%, $p = 0,1097$). A dose de 50 mg/kg também se mostrou eficaz na redução do LDL (-38,4%) e do colesterol total (-15,94%). O extrato não causou alterações significativas no peso do fígado, pâncreas e rins, sugerindo ausência de toxicidade relacionada a esses órgãos. O extrato testado, especialmente na dose de 50 mg/kg, demonstrou potencial terapêutico no controle da hiperglicemia e das alterações lipídicas induzidas pela dieta cafeteria. Esses achados sugerem um efeito hipoglicemiante e hipolipemiante, reforçando sua relevância como uma possível alternativa terapêutica para o tratamento do diabetes tipo 2 e das dislipidemias.

Palavras-chave: Alterações metabólicas; *Cenostigma microphyllum*; dieta de cafeteria; extrato hidroalcoólico.

ABSTRACT

Metabolic alterations result from biochemical changes in the body, influenced by factors such as an unbalanced diet, leading to chronic diseases. Use of plants in the treatment of these conditions is an ancient practice, adopted for socioeconomic and cultural reasons. In this perspective, this study aimed to evaluate the effects of the hydroalcoholic extract of *Cenostigma microphyllum* leaves in mice with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia induced by a cafeteria diet. Animals were divided into 5 experimental groups: the control group (CTRD) that received only the standard chow, the cafeteria group (CAF) that received standard chow and a cafeteria diet, three groups that received chow and a cafeteria diet, as well as the administration of the hydroalcoholic extract at different concentrations: 50, 100 and 150 mg/kg. Body weight and biochemical parameters such as fasting blood glucose, triglycerides, total cholesterol and fractions were evaluated. Phytochemical analysis showed the presence of total phenols, tannins and flavonoids. In addition, *in vitro* tests were performed to evaluate the antioxidant potential of the extract. At the end of treatment, the extract demonstrated hypoglycemic potential at doses of 50 mg/kg (-1.33%) and 100 mg/kg (+38.1%, $p = 0.1097$). The 50 mg/kg dose was also effective in reducing LDL (-38.4%) and total cholesterol (-15.94%). Extract did not cause significant changes in the weight of the liver, pancreas and kidneys, suggesting the absence of toxicity related to these organs. The tested extract, especially at the 50 mg/kg dose, demonstrated therapeutic potential in controlling hyperglycemia and lipid alterations induced by the cafeteria diet. These findings suggest a hypoglycemic and lipid-lowering effect, reinforcing its relevance as a possible therapeutic alternative for the treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia.

Keywords: Cafeteria diet; *Cenostigma microphyllum*; hydroalcoholic extract; metabolic changes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao Deus que me manteve respirando quando era tudo que eu tinha forças para fazer. Sua bondade de me fazer voltar a ver a beleza nas menores e mais simples coisas da vida e seu cuidado de sempre me rodear de pessoas boas, me permitindo concluir essa graduação e, conseqüentemente, esse trabalho.

Agradeço à minha mãe, Adevaíne, que sempre lutou arduamente pela minha educação e, como professora, me mostrou o poder de transformação que ela tem. Agradeço ao meu pai, Elinaldo, que me levou ao primeiro dia de aula da universidade, incentivando-me nessa jornada. Ao meu amor, Nícolas, que cuidou de mim e me alegrou durante todo esse processo de experimento e escrita. Sou grata a minha tia Linda e a todos os meus familiares, pelo apoio em momentos difíceis.

Agradeço à minha orientadora, professora Vera, que compartilhava ensinamentos a cada encontro, além de sempre se demonstrar disponível para qualquer ajuda necessária. De mesmo modo, deixo o meu agradecimento à minha co-orientadora Rebeca, que me acolheu desde o instante zero. Rebeca, eu não tenho palavras que demonstrem minha gratidão, você é um ser humano incrível, obrigada por todo apoio.

Agradeço a todos que compõem o Laboratório de Lipídios e Aplicações de Biomoléculas em Doenças Prevalentes e Negligenciadas (LAB-DPN) por toda a ajuda e suporte, especialmente minha colega de laboratório – e agora amiga de vida – Suellen, que esteve durante todas as (longas) etapas desse experimento, processamento e escrita de trabalho comigo. Obrigada Vyctor, Matheus, Laysa, João, Karine, Eloisa, Cassia e Thainá.

Quero agradecer também a todos os docentes que passaram pela minha jornada acadêmica e formaram a profissional que me tornei, assim como todos os preceptores dos estágios e pacientes que atendi. Todos eles contribuíram com a minha formação e construíram a Stéfany que escreveu esse trabalho.

Por fim, quero agradecer as amigas que o curso de Farmácia me presenteou. Elas tornaram as numerosas aulas, provas, seminários e atividades acadêmicas suportáveis e prazerosas. Muito obrigada por toda a incontável ajuda que eu recebi, não seria possível retribuir. Euda, Mariana, Heloísa, Karlle, Nayara, Saunay, Josy e Alex, eu amo vocês.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1. Distúrbios metabólicos	12
2.2. Diabetes mellitus	16
2.2.1. Diabetes mellitus tipo 2	19
2.3. Dislipidemias	24
2.4. Plantas Medicinais	27
2.5. Metabólitos secundários	30
2.5.1. Terpenoides	31
2.5.2. Alcaloides	32
2.5.3. Compostos Fenólicos	33
2.6. <i>Cenostigma microphyllum</i>	35
3. OBJETIVOS GERAIS	37
3.1. Objetivo Geral	37
3.2. Objetivos Específicos	37
4. METODOLOGIA	37
4.1. Obtenção do extrato hidroalcoólico da <i>Cenostigma microphyllum</i>	37
4.2. Capacidade de sequestro de H ₂ O ₂	38
4.3. Capacidade antioxidante total (CAT) por fosfomolibdênio	38
4.4. Atividade sequestradora do radical livre DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil)	39
4.5. Doseamento fitoquímico	39
4.6. Animais e aspectos éticos	40
4.7. Distribuição dos grupos	40
4.8. Acompanhamento do peso corpóreo	41
4.9. Avaliação dos parâmetros bioquímicos	41
4.10. Avaliação do peso dos órgãos	41
4.11. Análise estatísticas	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	53
ANEXO	67

1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios metabólicos são caracterizados por alterações no metabolismo (Clemente-Suárez *et al.*, 2023) e englobam condições como a resistência à insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e dislipidemias. Essas doenças crescem epidemiologicamente em todo o mundo, contribuindo para um maior índice de mortalidade da população e têm seu desenvolvimento ou progressão diretamente relacionada a aspectos do estilo de vida, como sedentarismo e consumo habitual de uma dieta hipercalórica. Tal consumo prolongado causa um desbalanceamento entre o índice de calorias ingeridas e o gasto energético, consequenciando um acúmulo excessivo de gordura nos tecidos (Powell-Wiley, 2021).

Desde a antiguidade, o ser humano utiliza os recursos naturais disponíveis como opção de cura e tratamento de diversas doenças. Devido à sua fácil disponibilidade, o uso de plantas medicinais tem sido observado entre diferentes populações e culturas em todo o globo e ainda hoje é praticado com o objetivo de melhorar a qualidade de vida das pessoas e manter sua saúde (Castro *et al.*, 2020). A fitoterapia tradicional é caracterizada pela utilização de plantas in natura ou plantas secas de forma orgânica e preparadas através do conhecimento e experiências empíricas (Paixão, 2020). Em algumas localidades, esta prática se torna a única opção viável para o tratamento e/ou prevenção de doenças, por conta da distância dos grandes centros e condições socioeconômicas, o que contribuiu para a incorporação das práticas tradicionais na atenção primária à saúde (Pantoja; Lopes, 2012).

Das 200.000 espécies de plantas nativas do Brasil, estima-se que metade tenha alguma propriedade terapêutica, no entanto, apenas 1% dessas espécies com potencial foi alvo de estudos (Vieira *et al.*, 2016). A integração da medicina popular com a medicina convencional, quando apropriado, pode levar a abordagens mais abrangentes e eficazes para a promoção da saúde e o tratamento de doenças (Sousa; Tesser, 2017). É comum, ainda, o consumo popular de chás ou de extrato hidroalcoólico – também conhecido como garrafada – para tratar ou prevenir doenças, mesmo que muitos não apresentem comprovação científica de eficácia (Arruda Camargo, 2011).

Atualmente no Sistema Único de Saúde (SUS) se destacam dois programas que possuem as plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos como

protagonistas: a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), que incentivam a utilização dessas terapias na atenção básica (Zeni *et al.*, 2021). No entanto, apesar da rica biodiversidade da Caatinga, poucas plantas nativas desse bioma possuem estudos científicos suficientes que respaldem sua inclusão na PNPMF. A escassez de pesquisas detalhadas sobre sua eficácia, segurança e viabilidade farmacêutica limita o aproveitamento dessas espécies pelo SUS, destacando a necessidade de investimentos em estudos etnobotânicos, fitoquímicos e clínicos para ampliar o uso sustentável desses recursos na saúde pública (Ribeiro *et al.*, 2014).

A *Cenostigma microphyllum* é uma planta do domínio fitogeográfico da Caatinga, pertencente à família Fabaceae, ainda pouco explorada quanto aos seus potenciais farmacológicos. Possui uma característica interessante, a de apresentar frutos a maior parte do ano (Dos Anjos Oliveira *et al.*, 2023), além de conter metabólitos com potencial bioativo, como fenóis e flavonoides (Teixeira Albergaria, 2021) que desempenham diversas funções biológicas. A presença desses metabólitos bioativos reforça o interesse no potencial farmacológico de *Cenostigma microphyllum*, especialmente em contextos de doenças metabólicas, pois esses compostos possuem atividade anti-inflamatória e antioxidante (Pannucci *et al.*, 2023).

A escolha das folhas como parte da planta para estudos farmacológicos é amplamente justificada pela sua alta concentração de metabólitos secundários bioativos. A *C. microphyllum* é tradicionalmente utilizada na forma de decocção como digestivo e sedativo, sugerindo que seus compostos bioativos estão presentes nas folhas e são solúveis em água (Da Silva *et al.*, 2006). Além disso, a literatura aponta que fatores ambientais regulam a produção de metabólitos secundários nas plantas, influenciando a síntese de compostos como flavonoides, terpenoides e alcaloides, frequentemente acumulados em folhas para defesa contra estresses abióticos e bióticos (Qaderi *et al.*, 2023). Assim, a escolha das folhas para investigação se sustenta tanto na relevância etnofarmacológica quanto na sua função como reservatório de substâncias bioativas com potencial terapêutico.

Tendo isso em vista, modelos experimentais que reproduzem condições como a hiperglicemia e a resistência à insulina são fundamentais para investigar novas abordagens terapêuticas. A exposição à dieta de cafeteria – uma dieta hipercalórica

– em camundongos mimetiza padrões modernos de consumo alimentar humano e serve como um modelo para estudar a obesidade, assim como a resistência à insulina, o diabetes mellitus tipo 2 e a dislipidemia (Gomez-Smith *et al.*, 2016). Em vista disso, objetiva-se a utilização de um extrato hidroalcoólico das folhas da espécie *Cenostigma microphyllum*, como alternativa terapêutica para essas condições.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

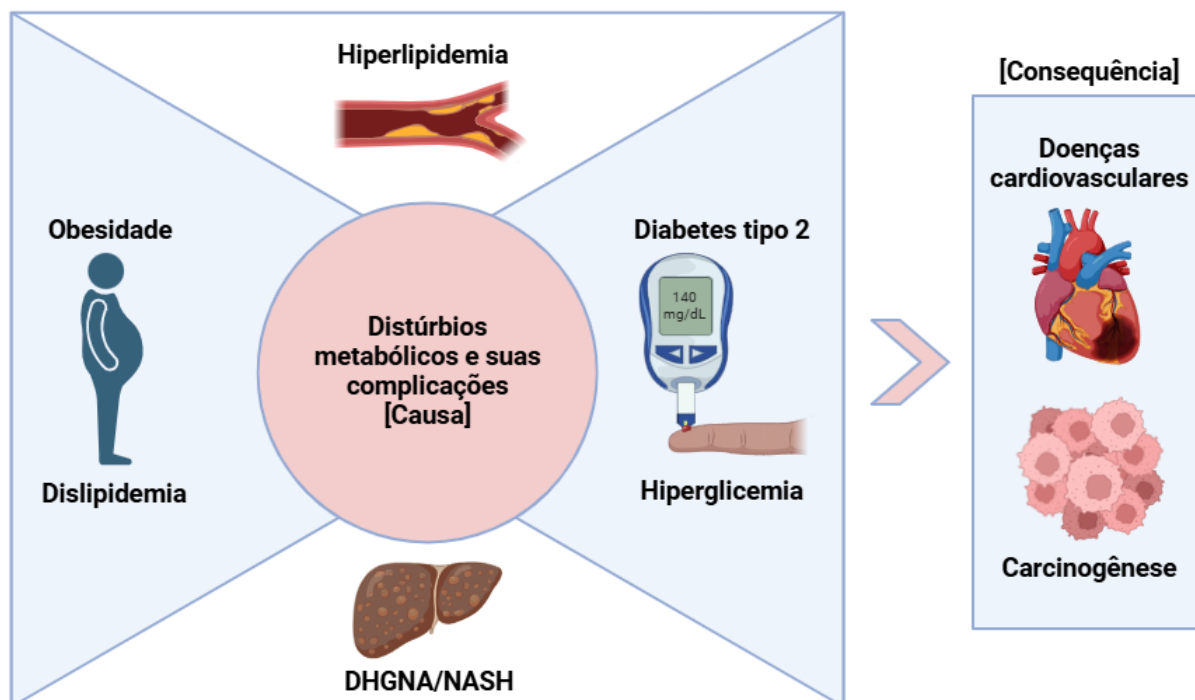
2.1 Distúrbios metabólicos

O metabolismo pode ser definido como o conjunto de reações químicas que ocorrem dentro das células. O metabolismo pode ser dividido em catabolismo e anabolismo, com o primeiro sendo a degradação de macromoléculas em moléculas mais simples e o segundo sendo a síntese de macromoléculas a partir de precursores (Fernandez-de-Cossio-Diaz; Vazquez, 2018). No primeiro há produção de energia e no segundo há o consumo de energia. Das macromoléculas envolvidas no metabolismo, os carboidratos (predominantemente a glicose) e os lipídios (predominantemente triglicerídeos e colesterol) são consideradas moléculas essencialmente energéticas, ou seja, participam do metabolismo para gerarem energia que é usada para processos vitais (Pacheco-Gómez *et al.*, 2021).

Todo organismo vivo se utiliza de processos metabólicos para crescer, se desenvolver e reproduzir (Nelson; Cox, 2017). Um distúrbio metabólico ocorre quando uma ou mais dessas reações são interrompidas devido a problemas genéticos, hormonais ou ambientais. Isso resulta em disfunções no organismo e gerando sinais e sintomas que variam a depender da via metabólica e da severidade da alteração e os principais distúrbios metabólicos são aqueles relacionados aos carboidratos ou lipídios (Le Magueresse-Battistoni; Vidal; Naville, 2018).

Os distúrbios metabólicos englobam um conjunto de condições patológicas inter-relacionadas, a exemplo da obesidade, hiperglicemia, hiperlipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica/esteato-hepatite não alcoólica (DHGNA/NASH), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e RI. Quando ocorrem conjuntamente, essas condições elevam significativamente o risco de incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares e cânceres (Shen, 2024), como podemos observar na Figura 1.

Figura 1 - Distúrbios metabólicos e suas complicações.



DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica / NASH: esteato-hepatite não alcoólica.

Fonte: Adaptado de Shen (2024).

Essa relação causal positiva entre os distúrbios metabólicos e o aumento do risco de doenças cardiovasculares – como a doença cardíaca coronariana, a insuficiência cardíaca, a hipertensão arterial, o infarto no miocárdio, a fibrilação atrial e o acidente vascular cerebral – pode ser explicada por alguns mecanismos (Wang *et al.*, 2023), um deles é o estresse oxidativo sistêmico que está constantemente associado aos distúrbios metabólicos. O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) e a capacidade da célula de neutralizar esses radicais livres (Pogačnik; Poklar Ulrih, 2020).

As mitocôndrias são a principal fonte endógena de produção de EROS através de dois mecanismos principais, o primeiro devido ao seu papel na produção de ATP via fosforilação oxidativa, onde o O_2 molecular se reduz a H_2O na cadeia transportadora de elétrons (Hajam *et al.*, 2022). Há também a produção de superóxido nas mitocôndrias, que contribui significativamente para a geração de EROS nas células. A nível fisiológico, as espécies reativas de oxigênio destroem patógenos, auxiliando o sistema imunológico na defesa contra microrganismos (Andrés *et al.*, 2022).

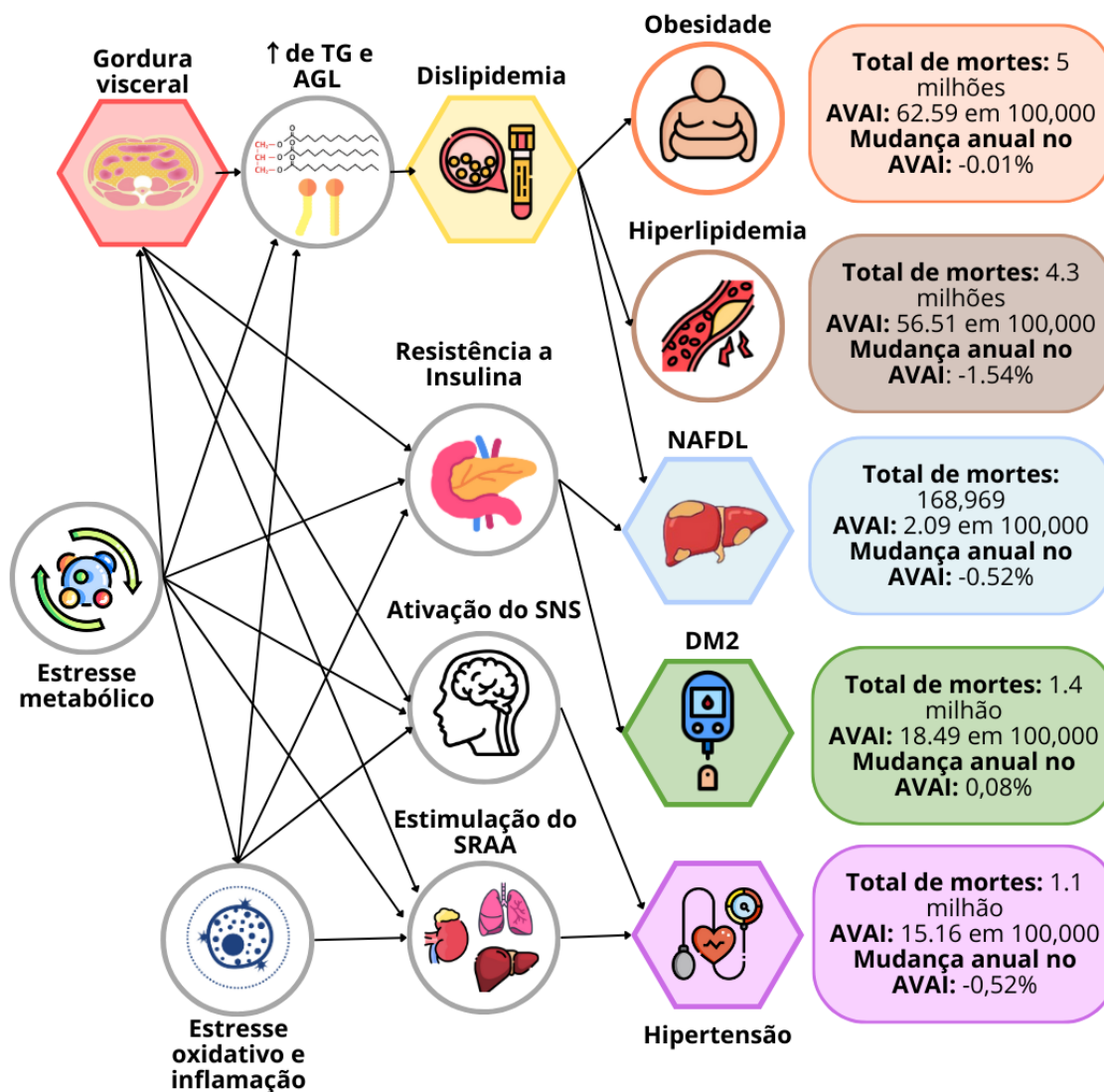
A produção excessiva de EROS compromete a atividade do sistema enzimático antioxidante e reduz os níveis de proteínas não enzimáticas (GSH), prejudicando o sistema de defesa antioxidante geral e sua capacidade de neutralizar o excesso de radicais livres (Forrester *et al.*, 2018). Esse acúmulo de EROS ocorre sob condições de hiperóxia e inflamação, além de um sistema de defesa antioxidante baixo ou ineficiente, o que eventualmente desestabiliza a homeostase de todo o corpo (Rizwan *et al.*, 2017).

Os distúrbios metabólicos estão intimamente relacionados com a ocorrência de inflamação estéril crônica, onde é gerado sinais de perigo pelo excesso metabólico e seus subprodutos em altas concentrações. Esses, são detectados pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) do hospedeiro, ativando vias pró-inflamatórias e promovendo uma inflamação crônica leve e sustentada (Xu, 2024). Nesse cenário de inflamação persistente e constante, há produção de radicais livres e agentes oxidantes, provocando danos pelos altos níveis de estresse oxidativo, resultando em mudanças fenotípicas, como alteração na expressão gênica, interrupção do crescimento e da correta proliferação celular, bem como indução de senescência celular (Luo *et al.*, 2020).

Um estudo de Chew e colaboradores (2023) que levantou dados epidemiológicos sobre os distúrbios metabólicos dos anos de 2000 a 2019 detalhou o seguinte: em 2019, a prevalência global incluiu 43,8 milhões de casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2); 18,5 milhões de casos de hipertensão arterial (HTA); 1,2 bilhão de casos de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Os dados para hiperlipidemia (DHL) e prevalência de obesidade não estavam disponíveis nos dados do Global Burden of Disease (GBD), banco de dados utilizado no estudo. O trabalho observou ainda um aumento nas mortes de 2000 a 2019 nessas condições, com o maior número de mortes relacionadas à obesidade (5 milhões), seguido por DHL (4,3 milhões), DM2 (1,4 milhão), hipertensão (1,1 milhão) e DHGNA (em torno de 170 mil mortes).

Outra questão avaliada foi o parâmetro de “anos de vida ajustados por incapacidade” (AVAls). A maior proporção de AVAls foi devido à obesidade, contribuindo com 43,76% e 47,85% da carga de AVAI em homens e mulheres, respectivamente. Sobre a mortalidade, a obesidade foi o maior contribuinte, com 40,36% e 41,83% das mortes em homens e mulheres, respectivamente. As taxas de mortalidade para DM2 permaneceram praticamente inalteradas, enquanto a mortalidade devido à hipertensão, hiperlipidemia e NAFLD (Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica) mostrou declínios, como visto na Figura 2.

Figura 2 - Fatores que influenciam nas doenças metabólicas e epidemiologia.



Legenda: TG: triglicerídeos / AGL: ácidos graxos livres / SNS: sistema nervoso central / SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. Fonte: Adaptado de Chew *et al.* (2023)

2.2. Diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) representa um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por anormalidade no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, culminando em níveis elevados de glicose no sangue (OMS, 2024). A classificação do DM é feita conforme os fatores etiológicos envolvidos, podendo ser destacados: o DM tipo 1, de origem autoimune, em que há destruição das células beta (β) do pâncreas causando déficit de secreção de insulina; e o DM tipo 2, de

caráter multifatorial, complexo e poligênico, ocasionado pela combinação de vários fatores e caracterizado pela resistência à insulina, além do diabetes gestacional, que ocorre durante a gravidez e se desenvolve devido a alterações hormonais (Petersmann, 2019).

No diabetes mellitus tipo 1, o sistema imunológico ataca as células beta (β) pancreáticas, destruindo-as e resultando na interrupção da produção de insulina. A deficiência dessas células provoca uma carência total de insulina. Essa condição autoimune é caracterizada pela presença de anticorpos anti-insulina ou anticorpos contra as células das ilhotas pancreáticas no sangue, seguido de infiltração de linfócitos e destruição destas. Embora esses processos levem algum tempo para se desenvolver, os sintomas da DM1 podem se manifestar em questão de dias ou semanas (Moini, 2019).

No diabetes mellitus tipo 2, uma falha nos ciclos de feedback entre a ação da insulina e sua secreção resulta em níveis anormalmente altos da glicemia. E quando há disfunção das células β , a secreção de insulina é diminuída, limitando a capacidade do corpo de manter a glicose em níveis fisiologicamente adequados (Röder *et al.*, 2016). A resistência à insulina (RI) contribui para o aumento da produção de glicose pelo fígado e para a diminuição da captação de glicose nos músculos, no fígado e no tecido adiposo. Embora ambos os processos ocorram no início da patogênese da DM2 e contribuam para o desenvolvimento da doença, a disfunção das células β costuma ser mais grave do que a RI. No entanto, quando esses dois processos estão presentes ao mesmo tempo, a hiperglicemia se torna ainda mais intensa, levando à progressão da doença (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Nesses dois tipos de diabetes a insulina tem uma importância significativa. Esse hormônio é um polipeptídico produzido pelas células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas e desempenha funções centrais na homeostase da glicose, no metabolismo energético e no crescimento celular. Sua secreção é regulada primariamente pelos níveis séricos de glicose, sendo crítica para a manutenção de processos metabólicos normais (Rahman *et al.*, 2021). A insulina atua predominantemente pelas vias de sinalização da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K/Akt) e proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), com essa primeira promovendo a maior parte das ações metabólicas da insulina, e a segunda relacionada à síntese proteica e crescimento celular (De Souza Cruz; De Araújo Paula, 2021).

Os sintomas mais recorrentes do diabetes incluem micção frequente, sede excessiva, perda de peso, aumento da fome, fadiga, visão turva, cicatrização lenta de feridas e infecções recorrentes. No entanto, algumas pessoas com DM2 podem não apresentar sintomas perceptíveis inicialmente (Cloete, 2021). O diabetes também pode causar complicações cardiovasculares e patologias como doença renal diabética, retinopatia diabética e neuropatia, levando ao aumento da mortalidade, cegueira, insuficiência renal e uma diminuição geral da qualidade de vida em indivíduos com essa comorbidade (Cole; Florez, 2020). Epidemiologicamente, no ano de 2019, aproximadamente 463 milhões de indivíduos adultos viviam com diabetes, correspondendo a 9,3% da população mundial, estima-se ainda que mais da metade desses casos não são diagnosticados. Projeções indicam um aumento desse número para 578 milhões (10,2%) em 2030 e 700 milhões de pessoas no ano de 2045 (IDF, 2019).

Com relação ao tratamento, as principais classes convencionais de medicamentos para o tratamento da hiperglicemia incluem as sulfonilureias, que atuam no aumento da liberação de insulina das ilhotas pancreáticas, há também as biguanidas, que reduzem a produção hepática de glicose e os agonistas do receptor γ ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ), que aumentam a ação da insulina. Outra classe também utilizada são a dos inibidores de α -glicosidase (interferem na absorção de glicose no intestino), que podem ser administradas tanto como monoterapia quanto em combinação com outros hipoglicemiantes (Chaudhury, 2017).

As desvantagens associadas ao uso dessas drogas são hipoglicemia grave, ganho de peso, menor eficácia terapêutica devido a regime de dosagem inadequado ou ineficaz, baixa potência e efeitos colaterais alterados devido ao metabolismo da droga e falta de especificidade do alvo e problemas de solubilidade e permeabilidade (Feingold, 2022). Essas problemáticas frequentemente culminam na necessidade de administrar até quatro medicamentos distintos diariamente, o que compromete a adesão ao tratamento e eleva os custos emocionais e financeiros (Naser *et al.*, 2018).

Complicações microvasculares e macrovasculares da doença, possuem uma relação direta com o estresse oxidativo impulsionado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROS), derivadas principalmente de mecanismos metabólicos alterados pela condição de hiperglicemia crônica (Volpe *et al.*, 2018). Os

principais mecanismos moleculares incluem a glicólise anormal, a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), a ativação da proteína quinase C (PKC) e a via do poliol. Esses processos resultam em danos celulares, promovendo disfunção endotelial, neuropatia, nefropatia e retinopatia diabética (Zhang *et al.*, 2019).

Um estudo recente explorou a relação entre o estresse oxidativo causado pelas EROS, o estresse carbonílico e inflamação, destacando o fenômeno de "memória metabólica", em que danos celulares provocados por EROS persistem, mesmo após o controle glicêmico. Estudos experimentais e clínicos demonstram que pacientes com DM exibem desequilíbrios significativos no sistema de defesa antioxidante, agravando as complicações associadas (Darenskaya; Kolesnikova; Kolesnikov, 2021). As EROS são geradas naturalmente como subprodutos das reações metabólicas na vida aeróbica (De Almeida *et al.*, 2022).

Sendo o diabetes mellitus tipo 2 o subtipo de diabetes de maior prevalência mundial e possuindo um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (Ali *et al.*, 2022), a DM2 representa um grande desafio para os sistemas de saúde, devido aos altos custos com tratamentos e internações. Aprofundar o conhecimento sobre essa doença, seus mecanismos fisiopatológicos e suas consequências é essencial para embasar estratégias de prevenção, controle e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (Jacomini *et al.*, 2023).

2.2.1 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

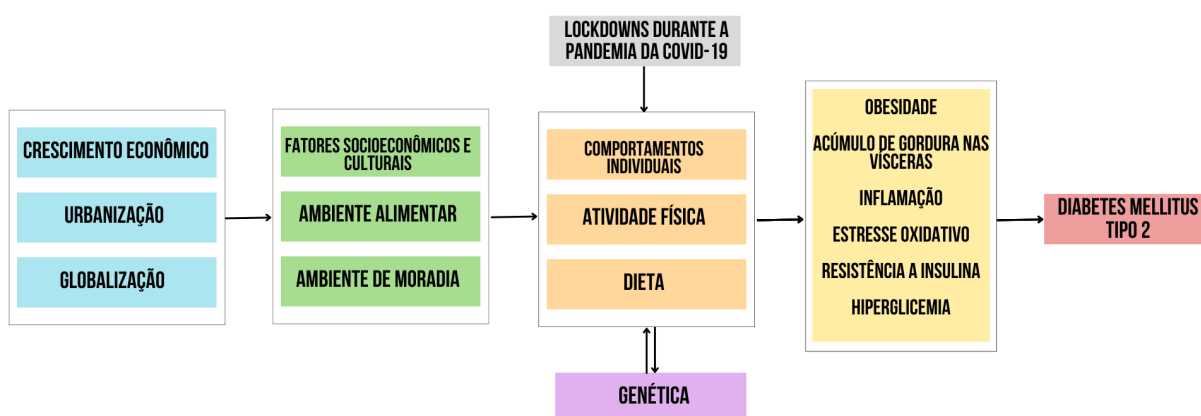
Mais de 90% dos casos de diabetes correspondem ao tipo 2, condição caracterizada pela secreção deficiente de insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas, resistência à insulina nos tecidos e uma resposta secretora de insulina inadequada como compensação (Khardori *et al.*, 2013). A evolução da doença resulta na incapacidade de secretar insulina e, portanto, em manter o equilíbrio da glicose, levando à hiperglicemia. Os pacientes com DM2 geralmente apresentam obesidade ou uma maior porcentagem de gordura corporal, especialmente na região abdominal. Nessa situação, o tecido adiposo contribui para a resistência à insulina por meio de diversos mecanismos inflamatórios, como o aumento da liberação de ácidos graxos livres e a desregulação das adipocinas (Sanchez *et al.*, 2023).

A fisiopatologia do DM2 envolve uma combinação complexa de fatores genéticos, metabólicos e ambientais. A interação entre resistência à insulina e a

disfunção das células beta do pâncreas desencadeia o desequilíbrio do metabolismo da glicose. A obesidade, a inflamação crônica e a deposição de gordura ectópica nos tecidos também desempenham um papel importante na patogênese da doença. Além disso, a disfunção das células beta pode resultar de estresse oxidativo, acúmulo de proteínas tóxicas e alterações na secreção de incretinas, afetando diretamente a homeostase da glicose no organismo (Silveira *et al.*, 2024).

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença metabólica crônica que se caracteriza pela resistência à insulina e pela hiperglicemia – níveis elevados de glicose no plasma sanguíneo. O DM2 se trata de uma condição multifatorial e bastante complexa, relacionando muitos mecanismos fisiopatológicos que envolvem diversos órgãos ligados ao metabolismo, tornando o tratamento efetivo dessa doença um verdadeiro desafio (Demir, 2021). Esse panorama se dá por uma série de fatores de risco, alguns imutáveis (como idade, etnia e genética) e aqueles ligados ao estilo de vida, que podem ser modificados (incluindo dieta, níveis de atividade física e uso de tabaco), sobrepeso e obesidade também são condições que podem aumentar o risco que desenvolver essa doença. Estudos trazem que a pandemia da COVID-19 agravou ainda mais essa questão devido aos sucessivos *lockdowns*, que interferiram na dieta e nos níveis de exercício físico da população (Tinajero, 2021), vide Figura 3.

Figura 3 - Maiores agentes causadores da atual epidemia de DM2.



Fonte: Adaptado de Tinajero (2021)

Esses fenômenos estão diretamente relacionados à obesidade, acúmulo de ácidos graxos livres e inflamação crônica, que interferem na via de sinalização da insulina. A RI leva a um aumento na produção de insulina pelo pâncreas, resultando em hiperinsulinemia compensatória e, eventualmente, exaustão das células beta e desenvolvimento de hiperglicemia (Li *et al.*, 2022). Além disso, a disfunção das células beta do pâncreas é um dos principais mecanismos subjacentes ao diabetes tipo 2. Isso envolve uma perda progressiva da capacidade de secreção desse hormônio em resposta à demanda metabólica. A exposição crônica à elevada glicose, lipotoxicidade e estresse do retículo endoplasmático contribuem para a disfunção e morte das células beta (Dludla *et al.*, 2023).

As manifestações clínicas do diabetes mellitus tipo 2 incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, fadiga, visão turva e infecções recorrentes. O diagnóstico é confirmado por meio de testes laboratoriais que demonstram a presença de hiperglicemia, como a hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 6,5%, glicemia em jejum maior que 126 mg/dL ou glicemia duas horas após sobrecarga oral de glicose acima de 200 mg/dL, além glicemia casual, coletada sem um intervalo de tempo padronizado desde a última refeição, estas são segundo Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SDB) (SDB, 2024). Tais critérios diagnósticos incluem a combinação de sinais e sintomas clínicos com resultados laboratoriais, como os mencionados anteriormente.

As complicações agudas da DM2 incluem hipoglicemia, cetoacidose diabética (mais raramente) e estado hiperglicêmico hiperosmolar. A hipoglicemia é caracterizada por uma queda repentina nos níveis de glicose no sangue, causando sintomas como tremores, sudorese e confusão, nesse caso, se dá principalmente em decorrência das medicações utilizadas para essa doença – como sulfonilureias e insulina exógena. Já a cetoacidose diabética ocorre devido à falta de insulina no organismo, levando a um acúmulo de corpos cetônicos no sangue, resultando em náuseas, vômitos e hálito cetônico (Alves *et al.*, 2024). Por sua vez, o estado hiperglicêmico hiperosmolar é mais comum em idosos e caracteriza-se por altos níveis de glicose sanguínea, causando desidratação e confusão (Mustafa *et al.*, 2023).

As complicações crônicas, por sua vez, incluem retinopatia diabética, neuropatia periférica, nefropatia diabética e doença cardiovascular. A retinopatia diabética pode levar a problemas de visão, enquanto a neuropatia periférica causa

dormência e formigamento nos membros. A nefropatia diabética afeta a função renal e a doença cardiovascular aumenta o risco de infarto e acidente vascular cerebral (Farmaki *et al.*, 2020). O manejo adequado do diabetes mellitus tipo 2 é essencial para prevenir ou retardar essas complicações.

As medidas não farmacológicas desempenham um papel crucial no manejo dessa doença. Estas incluem mudanças no estilo de vida, tais como a adoção de uma dieta saudável e a prática regular de atividades físicas. Além disso, a educação do paciente sobre a importância do autocuidado e do monitoramento adequado da glicemia também é fundamental. O controle do peso corporal e a cessação do tabagismo são outras medidas relevantes para o controle da doença (OMS, 2016).

A farmacoterapia é frequentemente necessária no tratamento da DM2, especialmente quando as medidas não farmacológicas são insuficientes para controlar a glicemia. Diversas classes de medicamentos estão disponíveis, tais como os hipoglicemiantes orais, as insulinas e outros agentes injetáveis (Tabela 1). O profissional da saúde deve avaliar cuidadosamente o quadro de cada paciente e os potenciais efeitos colaterais de cada opção terapêutica, visando a prescrição mais adequada e segura (Chaudhury *et al.*, 2017).

Tabela 1- Medicamentos hipoglicêmicos e suas implicações

Classe de medicamentos antidiabéticos (via de administração)	Agentes representativos	Mecanismo de ação	Redução de HbA1c (%)	Risco de hipoglicemia	Efeito no peso corporal	Alterações metabólicas	Benefícios e riscos cardiovasculares (CV)	Outros efeitos adversos/ comentários adicionais
Biguanida (o)	Metformina	Sensibilizador de insulina Numerosos efeitos na inibição da produção de glicose hepática	1-2	Nenhum	Perda de peso leve devido ao efeito anorexígeno	Acidose láctica (muito rara) Pode causar náuseas/vômitos ou diarreia após a introdução, o que pode resultar em alterações eletrolíticas ou de pH	Reduzir IM em 39% e mortes coronárias em 50% (UKPDS)	Deficiência de vitamina B12, que pode causar anemia e neuropatia (risco em idosos) medicamento muito seguro, mas parar de tomar metformina se a creatinina for > 1,5 mg/dL em homens e > 1,4 mg/dL em mulheres
Dipeptidil peptidase 4 (DPP-IV) inibidor (o)	Sitagliptina Saxagliptina Vildagliptina Linagliptina Alogliptina	Inibição da degradação do GLP	0.5-0.8	Baixo			Ensaios de longo prazo para avaliar o risco CV; diminui a lipemia pós-prandial, no entanto, pode causar ICC pela degradação do BNP	Pancreatite Infecção do trato respiratório superior (ITRS)
Cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) inibidor (o)	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina	Glicosúria devido ao bloqueio (90%) da reabsorção de glicose nos rins; mecanismo de ação independente de insulina		Baixo			Efeito CV positivo devido à redução da absorção de sódio e ácido úrico e redução da PA	Cetoacidose (rara) Micose genital Pode aumentar o LDLc Fraturas ósseas
Insulina (p)	Curta duração Regular (R) (Humulin R, Novolin R) Intermediário Protamina neutra de Hagedorn - NPH (N) Longa duração Insulina glargina (Lantus) Insulina detemir (Levemir) Insulina degludeca (Tresiba) Ação rápida Humalog (Lispro)	Ativação de receptores de insulina e sinalização amplificada em múltiplos tecidos sensíveis	1-2.5	Proeminente	Ganho de peso		Insuficiência cardíaca se usado em combinação com tiazolidinedionas (TZD)	Lipoatrofia e lipohipertrofia nos locais de injeção Alergia aos componentes da injeção Levemir food and Drug Administration - aprovado para diabetes mellitus gestacional
Insulina (sc)	Novolog (Aspart) Glulisina (Apidra) Pré-mistura 75% insulina lispro protamina/ 25% insulina lispro (Humalog mix 75/25) 50% insulina lispro protamina/ 50% insulina lispro (Humalog mix 50/50) 70% insulina lispro protamina/ 30% insulina aspart (Novolog 70/30) 70% insulina NPH/30% regular							
GLP - 1 agonistas (p)	Liraglutida Exenatida Dulaglutida	Ativar o receptor GLP-1 Aumento da secreção de insulina, diminuição do glucagon, retardo do esvaziamento gástrico, aumento da saciedade	0.5-1.5	Não [risco se usado em combinação com sulfonilureias (SU)]	Perca de peso		Reduzir o risco CV	Náuseas, vômitos, pancreatite, tumor de células C da tireoide (contraindicado em NEM tipo 2)
Sulfonilureia (o)	Glimepirida Glipizida Glibenclamida	Secreção de insulina	1-2	Proeminente (grave na insuficiência renal)	Ganho de peso		Aumento do risco de doenças cardiovasculares, principalmente devido à hipoglicemia	Usar betabloqueadores com cautela
Tiazolidinediona (o)	Rosiglitazona Pioglitazona	Verdadeiro sensibilizador de insulina	0.5-1.4		Ganho de peso		Insuficiência cardíaca, edema do pedal	Câncer de bexiga; fraturas
O, oral; p, parenteral; iv, intravenoso; sc, subcutâneo.								
IM - infarto no miocárdio / CV - cardiovascular / ICC - insuficiência cardíaca congestiva / NEM - neoplasia endócrina múltipla								

2.3. Dislipidemias

Dislipidemia é a presença de um perfil lipídico anormal, ou seja, uma elevação de um ou mais componentes lipídicos no sangue. Essa condição é amplamente condicionada por fatores genéticos e da menopausa; estilos de vida pouco saudáveis, especialmente a alta ingestão de gorduras saturadas; e alguns medicamentos (Matías-Pérez *et al.*, 2021). Níveis elevados de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e colesterol não HDL estão fortemente associados ao desenvolvimento de doenças crônicas. Além disso, um estilo de vida sedentário, consumo excessivo de álcool, e o alto consumo de açúcares simples também se relaciona ao desenvolvimento de dislipidemias (Abera *et al.*, 2024).

Os lipídios são uma família de biomoléculas orgânicas gordurosas, insolúveis em água. Diferentes classes de lipídios incluem ácidos graxos, glicerídeos, fosfolipídios, esteróis e esfingolipídios (Torres *et al.*, 2021). Eles funcionam como blocos de construção nas membranas biológicas e como armazenamento de energia, além de servir como moléculas de sinalização que regulam uma série de funções celulares (Saini *et al.*, 2022). Apesar disso, o colesterol LDL (LDL-c), o colesterol HDL (LDL-c) e os triglicerídeos (TG) são os componentes que aparecem tipicamente nos lipídios plasmáticos associados à saúde metabólica e cardiovascular do corpo (Natesan; Kim, 2021).

O colesterol ($C_{27}H_{46}O$) é uma molécula lipídica e um componente crítico do corpo, representando 1/14 do peso de cada indivíduo. O colesterol é o precursor de muitos compostos, como os ácidos biliares, a vitamina D, e eicosanóides (prostaglandinas) (Paukner *et al.*, 2022). Ao longo dos anos, houve uma correlação entre a quantidade de colesterol nos alimentos e a hiperlipidemia; a alimentação também induz sua síntese hepática, e certos tipos de gordura obtida de carne de origem animal aumentam sua concentração corporal (Shinohata *et al.*, 2022).

É importante ressaltar a relação do colesterol com as principais lipoproteínas sanguíneas responsáveis pelo seu transporte – as lipoproteínas de alta densidade (HDL) e as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (Barbaras, 2017). Estudos mendelianos randomizados indicaram que o HDL tem um papel central na ateroproteção e na diminuição de riscos cardiovasculares quando em altas concentrações (Rohatgi *et al.*, 2021). Enquanto o LDL – quando em níveis elevados – possui um efeito inverso, principalmente quando sua forma oxidada (oxLDL) age

inflamando os vasos e contribuindo para a formação de placas ateroscleróticas (Soppert *et al.*, 2020).

Os triglicerídeos (TGs) são um ingrediente das gorduras dos animais, bem como das gorduras vegetais. A maior parte da gordura da dieta está na forma de triglicerídeos. Além disso, a maior parte da gordura armazenada no corpo humano também está na forma de triglicerídeos (Jadhav; Annapure, 2023). Esses compostos são a principal forma de lipídios envolvidos no armazenamento de energia no corpo e a gordura armazenada no tecido adiposo se encontra principalmente nessa forma. Quando a ingestão calórica é elevada (mais do que a necessidade do corpo), isso resulta na elevação dos TGs armazenados no fígado e nos tecidos adiposos ao longo do tempo (Santos-Baez; Ginsberg, 2020).

Os triglicerídeos armazenados serão uma fonte de energia para o corpo humano se a ingestão calórica for menor do que o necessário. Os TGs são formados a partir de glicerol e ácidos graxos. Eles são decompostos em glicerol e ácidos graxos e, finalmente, metabolizados em diferentes vias para produzir energia celular (Dayspring, 2011). O glicerol é um composto de três carbonos e é um componente do triglicerídeo. Após a digestão da gordura saturada, ácidos graxos livres e glicerol serão produzidos como o produto final, com o último sendo convertido em intermediário gliceraldeído-3-fosfato na via da glicólise (no citoplasma da célula). O gliceraldeído-3-fosfato também será convertido em glicose em uma das vias da gliconeogênese. Então, os ácidos graxos são primeiro convertidos em acil-CoA via β -oxidação, e serão posteriormente metabolizados no ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa para produzir energia celular (ATP) (Yadav; Yadav; Ahmaruzzaman, 2024).

Ademais, também é importante destacar que as dislipidemias podem ser classificadas etiologicamente de duas formas: primária e secundária. As dislipidemias primárias são aquelas de origem genética, enquanto as secundárias se relacionam a outras doenças (DM, obesidade, insuficiência renal crônica), ao uso de medicamentos como corticosteroides, anti-hipertensivos, ácido valpróico, ou a hábitos de vida – dieta, tabagismo, etilismo e sedentarismo (Berberich; Hegele, 2023). Algumas dislipidemias graves, geralmente de caráter familiar, podem ser acompanhadas de sinais e sintomas devido ao acúmulo de lipídios em vários tecidos como olhos, pele e sistema nervoso, porém grande parte dos portadores de dislipidemias não apresentam sinais ou sintomas decorrentes diretamente da alteração lipídica, sendo assim o diagnóstico por determinação

laboratorial dos lipídios plasmáticos muito importante nestes casos ainda assintomáticos (Kopin, 2017). O subtipo de dislipidemia decorrente da ação combinada de resistência à insulina e obesidade, foi renomeado como “dislipidemia relacionada ao metabolismo”, que é definida como aumento do colesterol sérico de lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeos, colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c), acompanhado por colesterol de lipoproteína de alta densidade sérica relativamente diminuído (Klop; Elte, 2013).

Sendo as dislipidemias um fator de risco para uma série de doenças, incluindo hipertensão, DM2, doença hepática gordurosa não alcoólica e doenças cardiovasculares, outro fator preocupante é a sua predominância epidemiológica, principalmente em relação a população idosa (Deng, 2020). Um exemplo é um estudo realizado em 2019 que analisa a prevalência de dislipidemia e sua relação com variáveis sociodemográficas, de saúde e comportamentais entre usuários da Atenção Primária à Saúde (APS) em Passo Fundo, RS. A prevalência dessa condição nos participantes (n=365) é de 31% mas esse número sobe para 50,6% em pessoas com 65 anos ou mais (Dos Santos *et al.*, 2022).

O diagnóstico é realizado através do perfil lipídico, um exame de sangue que mede colesterol total, triglicerídeos, colesterol HDL e colesterol LDL. Recentemente foi dispensada a necessidade de jejum para a dosagem do perfil lipídico, pois constatou-se que esse não é estritamente relevante para vias diagnósticas (Scartezini *et al.*, 2017). Os triglicerídeos e o colesterol total são medidos enzimaticamente, enquanto o colesterol HDL é analisado no sobrenadante após a precipitação das lipoproteínas contendo apoB. O colesterol LDL é geralmente estimado indiretamente por meio da fórmula de Friedewald. A amostra deve permanecer em repouso por pelo menos 30 minutos antes da centrifugação (Faludi *et al.*, 2017). Os valores estimados clinicamente do que é considerável normal e patológico para diagnosticar dislipidemia se encontram na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores referenciais do perfil lipídico (adultos > 20 anos)

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total [†]	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175 [‡]	Desejável
Categoria de risco			
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Legenda: † - colesterol > 310 mg/dL pode indicar hipercolesterolemia familiar. ‡ - se triglicérides > 440 mg/dL (sem jejum), o médico pode solicitar uma nova dosagem após 12 horas de jejum, e o laboratório deve considerar esse teste como um novo exame de TG. Fonte: Faludi *et al.*, 2017.

O tratamento farmacológico atual para hipercolesterolemia (sendo também utilizado em alguns casos para hipertrigliceridemia) consiste no uso de estatinas, que possuem um efeito protetor pleiotrópico contra a doença aterosclerótica cardiovascular (DCVA) por meio de ações vasodilatadoras, anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-trombóticas e estabilizadores de placa. No entanto, o uso de estatinas é frequentemente associado a efeitos adversos, como resistência à insulina ou miopatia, além de muitos pacientes apresentarem níveis de colesterol residual mesmo fazendo o uso dessa classe de medicamentos (Jang, 2021). Nesse sentido, atualmente busca-se tratamentos alternativos para essas condições, alguns deles envolvem plantas medicinais, seus extratos e metabólitos como uma forma de mitigar essas condições (Mollazadeh; Mahdian; Hosseinzadeh, 2019.)

2.4. Plantas medicinais

O uso de plantas com a finalidade medicinal está catalogado na história da humanidade nas grandes civilizações antigas, como a Egípcia, a Hindu, a Chinesa, a

Grega e as pré-colombianas. Porém, o registro desses costumes é ainda mais antigo, sendo datado desde 60.000 a.C. (Petrovska, 2012). No Brasil, a medicina baseada em plantas precede a colonização, sendo os conhecimentos da flora e utilização dela pelos povos originários tão característicos que tornaram-se prova do seu pertencimento na busca por demarcação da terra ancestral (Million, 2020).

Atualmente, o uso de plantas medicinais e fitoterápicos está se expandindo rapidamente em todo o mundo, com cada vez mais pessoas buscando esses produtos para tratar e prevenir diversas doenças. Nas últimas décadas, há uma crescente aceitação e interesse público por terapias derivadas de plantas em diversos países pelo globo (Romano; Lucariello; Capasso, 2021).

Inclusive, as plantas medicinais e a fitoterapia estão presentes no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil desde 2006 quando a Portaria nº. 971 de 03 de maio de 2006 estabeleceu a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) na atenção básica, mas foi em 2009 que foi elaborada a Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RenisUS). Atualmente, doze medicamentos fitoterápicos estão listados no Anexo I da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), alguns deles são a Babosa (*Aloe vera* (L.) Burm. f.) e a Aroeira (*Schinus terebinthifolia* Raddi) (Brasil, 2024).

Atualmente no RenisUS existem 24 espécies de plantas com suas monografias já publicadas na Biblioteca Virtual em Saúde, do Ministério da Saúde, com acesso público. Seus conteúdos funcionam como uma farmacopeia das plantas medicinais e a Tabela 3 é um compilado de algumas dessas plantas e seus principais efeitos biológicos (Brasil, 2025).

Tabela 3 - Plantas medicinais utilizadas no SUS e suas ações biológicas

Nome Popular	Nome científico	Uso medicinal
Picão-preto	<i>Bidens pilosa</i>	Atividade analgésica e antipirética, Anti-inflamatória, Antiulcerogênica, Gastroprotetora e antissecretora, Antidiarreica, Anti-herpética, Antitripanossoma, Anti-hipertensiva, Diurética, Hepatoprotetora, Hipoglicemiante, Antimalárica, Antineoplásica, Cicatrizante, Uterotrófica.
Calêndula	<i>Calendula officinalis</i>	Atividade cicatrizante e indutora da vascularização, Anti-inflamatória, Imunomoduladora, Antimicrobiana, Antioxidante, Antitumoral.
Pitangueira	<i>Eugenia uniflora</i>	Atividade Hipotensora, Desempenho cardíaco, Diurética, Anti-inflamatória, Antinociceptiva, Antipirética, Antidepressiva, no Trânsito intestinal, Reguladora do metabolismo lipídico e glicêmico, Hepatoprotetora.
Hortelã pimenta	<i>Mentha X piperita</i>	Atividade endócrina, Antiulcerogênica e secretória, Metabólica, Antioxidante, Antidiarreica, Radioprotetora, Protetora contra intoxicação por metais, Antimicrobiana, Anticarcinogênica e antimutagênica, Antialérgica, Anticonvulsivante, Antinociceptiva.
Maracujá-doce	<i>Passiflora alata</i>	Atividade Ansiolítica e Anorexígena, Antidiabética, Ações na aprendizagem e memória, Antitussígena e Expectorante, Antidiabética, Sedativa e Anticonvulsivante, Antidepressiva, Imunoestimuladora, Anti-inflamatória, Antioxidante.
Arruda	<i>Ruta graveolens</i>	Atividade Antidiabética, Anti-hiperglicemiante, Fototóxica, Anti-inflamatória, Abortiva e Estrogênica, Antifertilidade, Contraceptiva, Anti-inflamatória, antioxidante e contra doença aórtica, Espermatogênese, Anticonvulsivante, Hipotensiva, Antiandrogênica, Anti-implantação, Antiandrogênica, Antiparasitária, Diurética, Antidiarreica, Antinociceptiva, Antiaterogênica, Perfil lipídico, glicose e hematológico de animais diabéticos, Antiapoptótica.
Boldo-baiano	<i>Vernonia condensata</i>	Atividade Analgésica, anti-inflamatória, Antialérgica, Antidiabética, Anti-helmíntica, Anti-Leishmania, Antimalárica, Antiobesidade, Antioxidante, Antitrombótica, Catártica, Estimulante da secreção ácida gástrica, Hepatoprotetora, Hipolipidêmico, Prebiótica.

Fonte: Brasil (2025)

Alguns dos medicamentos utilizados no tratamento do diabetes vêm de fontes naturais, como a metformina, uma biguanida que possui propriedades anti-glicêmicas e é extraída de *Galega officinalis* L., uma planta Fabaceae (Chinsembu, 2019). No entanto, menos de 2.500 plantas foram testadas quanto ao seu potencial farmacológico contra o diabetes mellitus, o que é apenas 0,01% considerando as 250.000 superiores catalogadas no mundo (Arumugam; Manjula; Paari, 2013). Para dislipidemias, a niacina (vitamina B3) é uma substância natural essencial ao metabolismo energético, pode ser encontrada em carne animal, leguminosas e cereais e que, em doses farmacológicas, reduz LDL, triglicerídeos e lipoproteína-A, enquanto aumenta o HDL. Sua ação anti-inflamatória e antiaterosclerótica e sua possível utilidade para pacientes intolerantes às estatinas (Freese; Lysne, 2023).

As plantas podem ser utilizadas de diferentes formas com finalidade terapêutica. Na medicina popular brasileira, por exemplo, as garrafadas medicinais são preparações tradicionais, consistindo em misturas de plantas medicinais com um veículo alcoólico (podendo ser o vinho ou a aguardente) que podem incluir também produtos de origem mineral ou animal (Ferreira *et al.*, 2018). Essas formulações são tradicionalmente empregadas no tratamento de diversas enfermidades, desde problemas gástricos até doenças inflamatórias e questões relacionadas à saúde sexual, e são vendidas usualmente em mercados públicos e feiras livres, como ilustra a Figura 4 (Pantoja; Silva, 2023).

Figura 4 - Ervas e garrafadas sendo vendidas em feira-livre.



Fonte: Pantoja e Silva (2023)

As plantas medicinais vêm sendo utilizadas no tratamento de diversas enfermidades devido à presença de metabólitos secundários. Estes compostos, produzidos pelo metabolismo especializado das plantas, desempenham papéis importantes na defesa contra estresses bióticos e abióticos, além de serem responsáveis pelas propriedades terapêuticas de muitas espécies vegetais (Twaij; Hasan, 2022) assim o conhecimento destes compostos é importante para a investigação e estabelecimento de sua participação em propriedades medicinais.

2.5 Metabólitos secundários

Os amplos e diversificados efeitos farmacológicos das plantas medicinais dependem diretamente de seus constituintes fitoquímicos. Esses constituintes são, geralmente, divididos em duas categorias, com base em sua função nos processos metabólicos: metabólitos primários e metabólitos secundários. Os metabólitos primários possuem uma atividade crucial nas funções vitais e são, em grande parte, semelhantes em todas as células vivas – como carboidratos, lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos (Hussein; El-Anssary, 2019). Já os metabólitos secundários resultam de vias metabólicas subsidiárias, como as vias da acetil coenzima A, do ácido chiquímico, do mevalonato e do fosfato de metileritritol e apresentam grande

importância no estudo das propriedades medicinais das plantas (Setyorini; Antarlina, 2022).

Os metabólitos secundários de plantas são compostos químicos produzidos por diferentes espécies vegetais, que desempenham funções variadas, como defesa contra herbívoros e patógenos, atração de polinizadores e interação com o ambiente (Teoh, 2016). Essas substâncias têm despertado grande interesse devido ao seu potencial farmacêutico, nutricional e industrial, sendo alvo de estudos em diversas áreas da ciência (Jain *et al.*, 2019). Apesar de não serem essenciais para a sobrevivência das plantas, desempenham papéis fundamentais em interações ecológicas, adaptação ao ambiente e defesa contra estresses bióticos e abióticos (Böttger, 2018).

Estes, destacam-se por sua relevância na medicina tradicional e popular, contribuindo para o tratamento de diversas complicações de saúde. Na medicina alopática, eles fornecem subsídios para a produção de fármacos que combatem doenças que vão desde doenças infecciosas como a malária até medicamentos contraceptivos (WHO, 2023). A importância dos metabólitos secundários no contexto das plantas medicinais, destaca-se no que tange seus principais grupos químicos, funções biológicas, métodos de extração e exemplos de aplicação farmacológica (Zaynab, 2018). A compreensão desses compostos é fundamental para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos, fármacos derivados de produtos naturais e o uso da planta *in natura* (Ahad *et al.*, 2021).

As propriedades medicinais das plantas são atribuídas principalmente à ação de seus metabólitos secundários e são divididos em três categorias principais: terpenoides, alcaloides e compostos fenólicos. Essa classificação é baseada na estrutura química, composição molecular, solubilidade em solventes variados e nas vias biossintéticas pelas quais são sintetizados (Wink, 2015).

2.5.1 Terpenoides

Os terpenoides, ou isoprenoides, são derivados de unidades de isopreno (C_5H_8) e formam a maior classe de metabólitos secundários, com mais de 23.000 estruturas descritas. Eles são produzidos por duas vias metabólicas distintas – a do mevalonato e a rota do metileritritol fosfato (MEP), e têm uma ampla gama de funções biológicas, como defesa contra herbívoros, atração de polinizadores e sinalização entre plantas (Kabera *et al.*, 2014). São derivados de unidades de

isopreno, organizadas em cadeias de tamanhos variados, que definem sua subcategorização: monoterpenoides (C10) e sesquiterpenoides (C15), que são encontrados em resinas e óleos essenciais, frequentemente usados em defesa e atração de polinizadores; diterpenoides (C20) e triterpenos (C30), compostos como o ácido abiético e fitoalexinas, que protegem contra herbivoria e infecções e os tetraterpenoides ou carotenóides (C40) que atuam na pigmentação e proteção antioxidante (Ludwiczuk; Skalicka-Woźniak; Georgiev, 2017).

Muitos terpenoides possuem atividades farmacológicas, incluindo propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e anticancerígenas. Pode-se destacar o limoneno, encontrado em frutas cítricas, que é amplamente utilizado na medicina tradicional para tratar problemas digestivos e respiratórios, mostrou apresentar propriedades anticancerígenas (Masyita *et al.*, 2022). O pineno, por sua vez, demonstrou efeitos antimicrobianos e broncodilatadores, contribuindo para a saúde respiratória (Lowe *et al.*, 2024). Já o taxol (paclitaxel), um diterpeno de grande relevância clínica, é amplamente empregado no tratamento de diferentes tipos de câncer, reforçando o papel essencial desses compostos na farmacologia moderna (Chemocare, 2024).

2.5.2 Alcaloides

Os alcaloides são compostos orgânicos nitrogenados que possuem uma estrutura química básica – um anel heterocíclico que contém nitrogênio – amplamente diversificada por modificações enzimáticas, como glicosilação, acilação, oxidação, redução e metilação. Essas transformações são responsáveis pela vasta gama de atividades biológicas associadas a esses compostos (Muro-Villanueva, Nett, 2023). Atualmente, pelo menos 60 alcaloides derivados de plantas estão aprovados como fármacos e essa classe de metabólitos possui atividades que abrangem propriedades antivirais, antibacterianas, anticancerígenas e anti-inflamatórias. Estudos destacam seu papel no combate a patógenos, indução de apoptose em células tumorais e regulação de processos inflamatórios (Daley; Cordell, 2021).

A classificação dos alcaloides é multifacetada e pode ser realizada com base em diferentes critérios, incluindo os precursores bioquímicos, como a tirosina, que origina os alcaloides tetra-hidroisoquinolínicos, e o triptofano, precursor dos alcaloides indólicos; a estrutura química, que abrange compostos heterocíclicos,

como os derivados de tropano, e não heterocíclicos, como a efedrina e a capsaicina; e a distribuição taxonômica, destacando, por exemplo, os alcaloides da família *Papaveraceae*, como a morfina e a codeína, e os do gênero *Catharanthus*, como a vincristina e a vinblastina, reconhecidos por suas propriedades anticancerígenas (Bhambhani; Kondhari; Giri, 2021).

Sobre atividades biológicas, temos que os alcaloides palmatina e sanguinarina mostraram atividade citotóxica contra células de câncer de ovário (Singh *et al.*, 2019) e linfomas hematopoiéticos (Och *et al.*, 2019), respectivamente; a curina demonstrou propriedades anti-inflamatórias (Ribeiro-Filho *et al.*, 2019) e a lindoldamina moduladora de canais iônicos, revelando novas perspectivas em neurobiologia e imunologia (Osmakov *et al.*, 2019). Nigritanina, isolada de *Strychnos nigrifolia*, apresentou forte atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* (Casciaro *et al.*, 2019), enquanto os alcaloides extraídos de *Chelidonium majus* mostraram eficácia contra bactérias resistentes e *Candida albicans* (Zielińska *et al.*, 2019).

2.5.3 Compostos Fenólicos

Os compostos fenólicos são caracterizados pela presença de grupos hidroxila ligados a anéis aromáticos. Eles incluem flavonoides, ácidos fenólicos, taninos, cumarinas, lignanas, curcuminoides e outros subgrupos. Flavonoides, como antocianinas e flavonóis, representam a maior classe, contribuindo significativamente para a atividade biológica de plantas medicinais. Ácidos fenólicos, como os ácidos cafeico e ferúlico, também desempenham papéis cruciais, sendo amplamente encontrados em frutas, vegetais e ervas (Sun; Shahrajabian, 2023). Os compostos fenólicos possuem atividade antioxidante notável, atuando na neutralização de radicais livres e na proteção contra danos oxidativos (San Miguel-Chávez, 2017).

Essa classe de metabólitos apresentam diversos benefícios terapêuticos que incluem atividades antioxidantes e antienvelhecimento, protegendo as células contra danos oxidativos, retardando o fotoenvelhecimento celular (Liu *et al.*, 2018). Moléculas como o resveratrol e a quercetina destacam-se por suas propriedades anti-inflamatórias, reduzindo a produção de mediadores inflamatórios (Rodrigo *et al.*, 2022). Além disso, foi evidenciada em compostos como os ácido cafeico, ácido

ferúlico e cumárico a capacidade de inibição da proliferação de células tumorais (Afshari *et al.*, 2022).

Também foram constatados efeitos cardioprotetores, regulando o metabolismo lipídico e prevenindo doenças cardiovasculares, como a aterosclerose (Kong *et al.*, 2021). No sistema nervoso central, compostos como o ácido ferúlico promovem neuroproteção, auxiliando na prevenção de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer (Di Giacomo *et al.*, 2022). Esses compostos podem contribuir com o sistema imunológico graças às suas propriedades antimicrobianas e antivirais, apoiando a defesa do organismo contra infecções (Rahman *et al.*, 2021).

Destacando o grupo dos flavonoides, eles são metabólitos secundários amplamente distribuídos no reino vegetal e reconhecidos por suas diversas propriedades terapêuticas. Desempenham um papel essencial na proteção das plantas contra estresses ambientais e infecções, além de conferirem cor e aroma às flores e frutos. Do ponto de vista farmacológico, os flavonoides apresentam atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antivirais, sendo investigados por seu potencial no tratamento de doenças como diabetes, câncer e doenças cardiovasculares (Roy *et al.*, 2022). Além disso, estudos recentes destacam sua ação contra infecções virais, incluindo a COVID-19, devido à sua capacidade de inibir proteínas essenciais para a replicação viral e modular a resposta imune (Alzaabi *et al.*, 2022).

Já os taninos, são biomoléculas fenólicas naturais versáteis encontradas em plantas, desempenhando um papel fundamental na defesa das plantas contra insetos e fungos, classificados principalmente em taninos hidrolisáveis (THs) e proantocianidinas (PAs). Estes compostos exibem alta atividade química devido aos anéis aromáticos contendo grupos hidroxil, permitindo que formem complexos com macromoléculas como carboidratos e proteínas (Szczyrek, 2021). Essas propriedades contribuem para seus benefícios à saúde, como sua capacidade antioxidante, anti-inflamatória e anti-proliferativa, reduzindo o risco de doenças como câncer e distúrbios cardiovasculares (De Melo *et al.*, 2023).

O estudo dos metabólitos secundários em plantas medicinais é essencial para a valorização e utilização sustentável da biodiversidade. Essas moléculas não apenas demonstram o potencial terapêutico das plantas, mas também inspiram o desenvolvimento de novos medicamentos e tecnologias. A pesquisa contínua nesta área permite a descoberta de novas aplicações e a conservação de recursos

naturais (Zhao *et al.*, 2023). Embora a literatura destaque diversos benefícios associados ao uso de plantas medicinais e seus derivados para a saúde humana, é fundamental enfatizar que seu uso não deve ser realizado de forma indiscriminada. Esses recursos, apesar de suas propriedades terapêuticas, podem apresentar efeitos tóxicos ou adversos, especialmente em idosos, gestantes e crianças (Franca *et al.*, 2021).

2.6. *Cenostigma microphyllum* (CM)

O gênero *Cenostigma* Tul. (Fabaceae, subfamília Caesalpinioideae) é composto por árvores e arbustos endêmicos do Brasil, com destaque para as espécies *Cenostigma macrophyllum* e *Cenostigma tocantinum*. Essas plantas apresentam folhas paripinadas, flores amarelas e frutos do tipo legume, sendo amplamente distribuídas em biomas como a Caatinga e o Cerrado (Warwick; Lewis, 2009). Estudos citogenômicos indicam uma notável estabilidade no gênero, com número cromossômico constante ($2n=24$), padrões conservados de heterocromatina e composição repetitiva similar, o que pode estar relacionado à sua recente diversificação (~13,59 milhões de anos) e à ocorrência em nichos ecológicos semelhantes (Castro *et al.*, 2024). Além de seu interesse para estudos evolutivos, o gênero possui importância econômica e ecológica, sendo utilizado na construção civil, paisagismo urbano e recuperação ambiental (Warwick; Lewis, 2009).

A *Cenostigma microphyllum* (Mart. ex G. Don) E. Gagnon & G.P. Lewis, anteriormente classificada como *Poincianella microphylla* (Mart. ex G. Don) L.P. Queiroz e *Caesalpinia microphylla* Mart. ex G. Don, cujo nome popular é catingueira-rasteira ou catingueira-das-folhas-miúdas, é uma espécie de angiosperma. É nativa da região do Nordeste Brasileiro, dos domínios fitogeográficos da Caatinga. A árvore foi catalogada nos estados de Alagoas, Bahia, Maranhão, Pernambuco, Piauí e Sergipe (Gaem, 2023), é conhecida por suas belas flores e pode ser cultivada como planta ornamental. Essa planta pode chegar até 5 metros de altura, possui copa aberta e tronco com casca lisa acinzentada ou amarronzada. Suas inflorescências se caracterizam por pétalas amarelas com manchas avermelhadas, além de folhas multijuga e foliólulos numerosos e pequenos (Nema, 2020).

Figura 5 - *Cenostigma microphyllum* em campo.



Fonte: Queiroz (2014)

Esse arbusto possui uma notável importância agroeconômica pois, além de servir de alimentação para o gado, também é utilizado como adubo, cerca viva e na produção de mel de abelha (Piccin, 2017). A catingueira-da-folha-miúda é utilizada popularmente nas formas de chá e tintura para doenças infectoparasitárias, transtornos mentais e comportamentais, doenças do sistema respiratório e do sistema digestivo, sendo utilizado a casca e a entrecasca para tal. Apesar disso, não há muitos registros na literatura científica da exploração e do estudo dessa planta e suas atividades biológicas (Albergaria *et al.*, 2019).

Foi descrito a atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico das folhas e frutos contra as bactérias *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* e flavonoides, em seu perfil fitoquímico há a presença de terpenoides e taninos foram relatados (Da Silva *et al.*, 2006). Também foi observado a atividade anti-*Trichomonas vaginalis* após o isolamento de taninos hidrolisáveis do extrato aquoso do fruto da *C. microphyllum* (Silva *et al.*, 2020). No

rastreamento fitoquímico realizado por Teixeira Albergaria (2021), tem-se que em um extrato hidroalcoólico da planta há a presença de flavonoides, tanto glicosídeos quanto aglicones. Os flavonoides têm sido associados a uma série de benefícios potenciais para a saúde, incluindo: propriedades anti-oxidantes, efeitos anti-inflamatórios e na saúde cardiovascular (Ekalu; Haluba, 2020).

3. OBJETIVOS GERAIS

3. 1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos do extrato hidroalcoólico das folhas de *Cenostigma microphyllum* (ECM) em distúrbios metabólicos induzidos por dieta *in vivo*.

3. 2 Objetivos específicos

- Preparar o extrato hidroalcoólico das folhas da *C. microphyllum*;
- Quantificar os metabólitos secundários de extrato hidroalcoólico das folhas da *C. microphyllum*;
- Avaliar a atividade antioxidante do ECM por meio de ensaios *in vitro*;
- Induzir distúrbios metabólicos em camundongos a partir de uma dieta de cafeteria;
- Realizar o acompanhamento de parâmetros patofisiológicos dos camundongos submetidos a dieta de cafeteria;
- Quantificar metabólitos bioquímicos em camundongos sob distúrbio metabólico induzido por dieta e tratados com extrato;
- Avaliar o efeito protetivo do extrato de *C. microphyllum* contra alterações metabólicas induzidas por dieta de cafeteria.

4. METODOLOGIA

4.1. Obtenção do extrato hidroalcoólico da *C. microphyllum*

Folhas de *C. microphyllum* foram coletadas no Parque Nacional do Catimbau (Buíque-Pernambuco, Brasil). A planta foi registrada no Herbário Dárdano de Andrade Lima, do Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA) com o número de registro 84.880 e registrada no SISGEN sob o código A6ACCCB, além do SISBIO 16.806. As folhas foram secas a 40°C por 2 dias e trituradas. A obtenção do extrato

seguiu o método de maceração descrito no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2ª edição), sessão de Alcoolatura. Com proporções de 30 g da planta fresca para 100 mL de álcool etílico a 80% (v/v). Após o processo de extração, o material foi filtrado e teve o solvente evaporado para posterior uso do extrato seco.

4.2. Capacidade de Sequestro de H₂O₂

A avaliação da inibição da espécie reativa H₂O₂ foi realizada conforme a seguinte metodologia. Inicialmente, 2 mg de extrato foram pesados e submetidos a diluições seriadas (2 – 0,25 mg/mL) em tubos tipo Eppendorf. Caso necessário, realizar uma diluição adicional de 1:10, adicionando-se 0,5 mL das diluições do extrato, fração ou controles (positivo e negativo) em tubos Falcon de 15 mL, seguido da adição de 4,5 mL de água destilada. Para a realização do ensaio, 100 µL de cada diluição foram pipetados em poços de uma microplaca de 96 poços, utilizando um pipetador automático do tipo multicanal. Em seguida, foram adicionados 200 µL de solução comercial de H₂O₂ (3%), totalizando um volume final de 300 µL. Os controles positivo (H₂O₂) e negativo (100 µL de PBS + 200 µL de H₂O₂) foram incluídos no experimento. Após a adição dos reagentes, a placa foi protegida de luz e após 10 minutos as leituras foram realizadas em um leitor de microplacas a 230 nm. A porcentagem de sequestro de H₂O₂ foi calculada utilizando a equação:

$$\% \text{ Sequestro de H}_2\text{O}_2 = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$$

onde A₀ representa a absorbância do controle (PBS + H₂O₂) e A₁ a absorbância do teste (extrato). O ensaio foi realizado em triplicata, seguindo a metodologia descrita por Aryal *et al.* (2019).

4.3. Capacidade antioxidante total (CAT) por fosfomolibdênio

A capacidade antioxidante total (CAT) foi avaliada conforme método proposto por Prieto *et al.* (1999). Foi pipetado uma alíquota de 0,1 mL da amostra testada cuja concentração era 1 mg/mL, juntamente com 1 mL da solução reagente, composta por ácido sulfúrico a 600 mM, fosfato de sódio a 28 mM e molibdato de amônio a 4 mM. Em seguida, a mistura foi incubada a 95° C por 90 min e lida em um equipamento de espectrofotometria em um comprimento de onda de 695 nm.

Utilizou-se o ácido ascórbico (vitamina C) como controle positivo e o metanol, diluente do extrato, como controle negativo. O ensaio foi realizado em triplicata. Os cálculos para a quantificação da CAT serão representados pela seguinte expressão:

$$\text{CAT}(\%) = (\text{Abs}_{\text{amostra}} - \text{Abs}_{\text{controle negativo}}) / (\text{Abs}_{\text{controle positivo}} - \text{Abs}_{\text{controle negativo}}) \times 100.$$

4.4. Atividade sequestradora do radical livre DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil)

O sequestro do radical DPPH foi realizado conforme Brand-Willians (1995) com algumas alterações. Em uma microplaca de 96 poços, foram pipetados 40 µL da amostra testada em diferentes concentrações (1 – 0,03125 mg/mL). Logo após, foi acrescentado 250 µL da solução deste radical livre, diluído em metanol a 22 mg/mL. Utilizou-se o trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico) (1 – 0,03125 mg/mL) como controle positivo e o metanol (diluente) como controle negativo. Esse sistema ficou em repouso durante 30 minutos para posterior leitura no comprimento de onda de 517 nm. O ensaio foi realizado em triplicata. A porcentagem de radical sequestrado foi calculada conforme a seguinte fórmula:

$$\text{SRL}(\%) = (\text{Abs}_{\text{controle negativo}} - \text{Abs}_{\text{amostra}}) / \text{Abs}_{\text{controle negativo}} \times 100.$$

4.5. Doseamento fitoquímico

Fenóis totais e taninos foram quantificados seguindo metodologia de Li *et al.* (2008) que dispõe da reação colorimétrica pelo reagente de Folin-Ciocalteu. No primeiro momento, utilizou-se de 20µL de uma amostra de concentração 1 mg/mL e 100 µL do reagente de Folin (1:10 em água destilada). Após 3 minutos, foi adicionado 80 µL de carbonato de sódio (7,5%) e seguindo 2 horas em abrigo da luz ocorreu a leitura em um espectrofotômetro nos comprimentos de onda 735nm (referente à fenois totais) e 725nm (referente à taninos). O padrão utilizado para o teste de fenóis totais foi o ácido gálico, portanto, sua concentração será representada em miligramas equivalentes de ácido gálico por grama (mgEAG/g) e a de taninos, que teve por padrão o ácido tânico, em miligramas equivalentes de ácido tânico por grama (mgEAT/g). O ensaio foi realizado em triplicata.

A concentração de flavonoides foi realizada a partir da metodologia de Woisky *et al.* (1998). Uma mistura entre 0,1 mL da amostra a 1mg/mL e 0,1 mL de AlCl_3 a

2% (m/v) diluído em metanol foi incubado por uma hora em temperatura ambiente e ambiente escuro para posterior leitura no espectrofotômetro a 420nm. A rutina foi utilizada como padrão nesse experimento e, por isso, os resultados devem ser representados em miligramas equivalentes de rutina por grama (mgER/g). O ensaio foi realizado em regime de triplicata.

4.6. Animais e aspectos éticos

Foram utilizados camundongos albinos suíços, fêmeas, com idade entre 2 e 4 meses, provenientes do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da UFPE. Os animais foram alojados no Biotério do Departamento de Bioquímica (UFPE), em um ambiente com temperatura de 22°C e ciclos de iluminação de 12h-ligado/12h-desligado, com comida (Presence) e bebida (água) *ad libitum*, por um período de adaptação de 7 dias. A metodologia desse estudo seguiu os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco (Protocolo n° 0012/2021).

4.7. Distribuição dos grupos

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais (n = 6-30/grupo): grupo controle (CTR; n = 6), que receberam ração padrão para roedores por um período de 12 semanas e seis dias; grupo dieta cafeteria (DCA) recebeu essa dieta pelo mesmo período para induzir as alterações metabólicas. Posteriormente, os animais foram distribuídos em 5 grupos experimentais: grupo controle (CTR), que recebeu ração padrão para roedores; grupo dieta (CAF), ração e dieta cafeteria; e três grupos que receberam ração e dieta hipercalórica e administração do extrato hidroalcoólico em doses diferentes: 50 mg/kg (D50), 100 mg/kg (D100) e 150 mg/kg (D150). O tratamento foi realizado por via gavagem oral e durou 7 semanas e seis dias (Santana, 2016).

A dieta cafeteria é composta por alimentos ricos em carboidratos e lipídeos, conhecida por ser hipercalórica (Lalanza; Snoeren, 2021). Nesse caso, foram utilizados ração convencional, chocolate ao leite, amendoim, biscoito maizena e açúcar refinado nas proporções 3:2:2:1:1 (Higa, 2014 com adaptações).

4.8. Acompanhamento do peso corpóreo

Em relação ao acompanhamento do peso dos animais, esse parâmetro foi medido de 20 em 20 dias em uma balança e esse parâmetro foi expresso em gramas (g).

4.9. Avaliação dos parâmetros bioquímicos

Foram avaliados quinzenalmente com o início do tratamento. A glicemia de jejum foi avaliada através de um glicosímetro; a amostra foi de sangue colhida da cauda dos animais. Os demais parâmetros bioquímicos foram dosados após eutanásia, amostras de soro foram obtidas por punção retro-orbital e tais parâmetros foram avaliados por kits bioquímicos comerciais (Labtest).

4.10. Avaliação do peso dos órgãos

Após eutanásia dos animais os órgãos como fígado, rim, baço, coração, pulmão e pâncreas foram retirados para pesagem em balança analítica.

4.11. Análise Estatística

Todos os testes foram conduzidos em, no mínimo, triplicata, garantindo que o coeficiente de variação das replicatas analíticas permanecesse abaixo de 5%. Além disso, assegurou-se que o coeficiente de determinação (R^2) da regressão linear das curvas padrão apresentasse valor próximo a 1. A análise dos dados foi realizada utilizando o software Microsoft Excel (2019), incluindo análise descritiva, análise de variância (ANOVA) por uma (one way) ou duas vias (two way) e comparação estatística de significância pelos teste de Tukey ou Bonferroni, considerando o $p < 0,05$ como significativo (95% de confiança).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os metabólitos secundários presentes em uma planta medicinal guardam na maioria das vezes uma profunda relação de causalidade com os efeitos biológicos por estas desenvolvidos, por isso a quantificação destes pode revelar o quão promissor como recurso terapêutico um produto natural pode ser (Twaij; Hasan, 2022).

Com um rendimento de extração de 24,5%, o extrato foi quantificado fitoquimicamente em seus principais metabólitos secundários, os resultados demonstram alta quantidade de fenóis totais, taninos e flavonoides presentes no extrato hidroalcoólico das folhas de *Cenostigma microphyllum* (ECM) conforme pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4 - Quantificação dos fenóis totais, taninos e flavonoides contidos no extrato hidroalcoólico das folhas de *Cenostigma microphyllum*

Quantificação	Fenóis Totais (mgEAG/g)	Taninos (mgEAT/g)	Flavonoides (mgER/g)
Extrato	304,03 ± 0,09	185,12 ± 0,09	183,22 ± 0,06

mgEqAG/g: miligrama equivalente de ácido gálico por grama extrato; mgEqAT/g: miligrama equivalente de ácido tânico por grama extrato; mgEqR/g: miligrama equivalente de rutina por grama de extrato.

A alta concentração desses metabólitos pode ser explicada pela polaridade do meio extrator, uma vez que solventes polares, como o etanol 80% (v/v) utilizado neste estudo, são eficientes na extração de compostos fenólicos (Dirar *et al.*, 2019). De acordo com Albergaria *et al.* (2021), a quantidade de compostos fenólicos e taninos nas folhas e na casca do caule da *Cenostigma microphyllum* pode ser afetada por condições como estresse hídrico e fertilidade do solo, o que aponta uma necessidade de atenção a época e condições físicas no momento da colheita.

Além disso, a presença expressiva de taninos no ECM está em consonância com estudos prévios, em que os autores identificaram que a espécie contém uma alta quantidade de taninos hidrolisáveis, principalmente galotaninos e elagitaninos,

como O-digaloil hexosídeo, O-digaloil HHDP-hexosídeo, tri-O-galoil HHDP-hexosídeo, O-galoil HHDP-DHHDP-hexosídeo e seus isômeros (Silva *et al.*, 2020). Embora a presente análise tenha sido exclusivamente quantitativa, os valores elevados de taninos encontrados sugerem que o extrato pode conter compostos similares aos descritos no estudo mencionado. Dessa forma, futuras investigações qualitativas podem confirmar a identidade desses metabólitos e aprofundar a compreensão de seus potenciais bioativos.

Sousa *et al.* (2007) relataram valores também altos encontrados nas folhas de extrato etanólico de *C. macrophyllum* que apresentou $483,63 \pm 26,00$ mgEqAG/g de conteúdo de fenóis totais. A presença de fenóis e flavonoides no extrato também se assemelha ao descrito por Teixeira Albergaria (2021), que relatou uma alta concentração de fenóis e a presença de flavonoides em *C. microphyllum*. Sendo também interessante uma análise qualitativa dessas substâncias para, além de catalogá-las, descobrir mais sobre suas características bioativas. Os fenóis e flavonoides possuem um amplo potencial farmacológico, incluindo atividades antioxidante, anti-inflamatória e quelante de metais, sendo particularmente relevantes para investigações sobre desordens metabólicas, como o diabetes mellitus tipo 2 e alguns tipos de dislipidemias (Dirar *et al.*, 2019).

Na avaliação da atividade antioxidante, o extrato hidroalcoólico das folhas de *Cenostigma microphyllum* (1mg/mL) apresentou elevada capacidade antioxidante pelo método de sequestro de radical livre (DPPH) se aproximando dos valores do composto padrão que é o ácido gálico e não tão expressiva ação de oxido-redução do fosfomolibdênio na capacidade antioxidante total (CAT) conforme pode ser visto na Tabela 5.

Tabela 5 – Capacidade Antioxidante Total (CAT) e Sequestro de Radicais Livres por Meio da Captura de Elétrons (DPPH) do extrato hidroalcoólico das folhas de *C. microphyllum*.

Amostras	CAT(%)	DPPH (%SRL)
Extrato hidroalcoólico	$39,14 \pm 0,02\%$	$80,69 \pm 0,00\%$
Ácido ascórbico	$100,00 \pm 0,02\%$	—
Ácido gálico	—	$84,71 \pm 0,00\%$

Ácido ascórbico como controle positivo para CAT e Ácido gálico como controle positivo para DPPH.

SRL = Sequestro de radical livre. (—) = Não aplicado neste teste.

Andrade (2019) reportou um valor de $42,57 \pm 2,83\%$ para a atividade antioxidante total do extrato aquoso de *Caesalpinia pyramidalis* (*Cenostigma pyramidale* (Tul.) Gagnon & G.P.Lewis), um resultado próximo ao padrão de quercetina ($59,4 \pm 1,9\%$) e significativamente maior que o ácido gálico ($1,5 \pm 0,6\%$), evidenciando a expressiva atividade antioxidante da espécie relacionada. Esses dados demonstram um desempenho parecido entre extratos de plantas muito próximas filogeneticamente nesse teste.

Em termos de atividade antioxidante avaliada pelo método DPPH, os resultados deste estudo demonstraram uma taxa de sequestro de radicais livres (%SLR) de $80,69 \pm 0,00\%$. O antioxidante padrão, ácido gálico, obteve uma inibição de $84,71 \pm 0,00\%$ do DPPH, indicando que o extrato possui uma elevada capacidade de neutralizar radicais livres, com valores próximos ao do padrão antioxidante utilizado. Expressiva atividade antioxidante também já foi encontrada para o extrato etanólico de *C. macrophyllum* com um pouco mais de 60% de atividade de sequestro na concentração de 100 µg/mL e o padrão ácido gálico com $94,84 \pm 0,44\%$ (Sousa *et al.*, 2007).

A diferença entre os valores obtidos nos testes de DPPH e CAT pode ser atribuída à natureza distinta dos métodos. O DPPH mede especificamente a capacidade de doação de elétrons ou átomos de hidrogênio para estabilizar o radical livre (Gulcin; Alwasel, 2023), enquanto o CAT avalia a capacidade antioxidante total considerando a ação redutora do analito, levando o fosfato-Mo(VI) a fosfato-Mo(V) (Vergun *et al.*, 2023).

Além disso, a composição química do extrato pode influenciar nos valores obtidos, uma vez que o DPPH detecta antioxidantes como flavonoides e polifenóis, enquanto o CAT reflete a presença de compostos como o ácido ascórbico, alguns fenólicos, alfa-tocoferol e carotenóides (Diwan; Shinde; Malpathak, 2012). Essa correlação fraca entre DPPH e CAT pelo método de fosfomolibdênio já é conhecida e descrita na literatura, sendo até mesmo apontada como uma limitação do método de fosfomolibdênio devido à sua má correlação com compostos bioativos como os fenólicos e flavonoides (Bibi Sadeer *et al.*, 2020).

A capacidade do extrato hidroalcoólico de *C. microphyllum* de doar elétrons ou hidrogênios para neutralizar radicais livres, como observado no ensaio de DPPH,

pode ser altamente relevante. Nos distúrbios metabólicos, há um aumento do estresse oxidativo devido à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que leva a danos celulares (Forrester *et al.*, 2018). Já no ensaio de capacidade antioxidante total (CAT), que avalia mecanismos de transferência de elétrons, e tendo em vista que a preservação da capacidade antioxidante endógena é fundamental para evitar danos celulares e inflamação; os resultados do extrato nesse teste não demonstraram uma relevância significativa para esse mecanismo específico (Alam, 2013).

Uma espécie reativa de oxigênio muito associada a danos oxidativos é o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) capaz de causar peroxidação de membranas. Na avaliação da capacidade do extrato de sequestrar esta espécie reativa, foi apresentada uma porcentagem de sequestro dose dependente, como pode ser visto na Figura 7.

Figura 7 - Capacidade de Sequestro de Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) do extrato hidroalcoólico da folha de *Cenostigma microphyllum*

Concentração (mg/mL)	% Sequestro de H_2O_2
2	$4,53 \pm 0,012\%$
1	$2,51 \pm 0,003\%$
0,5	$1,86 \pm 0,006\%$
0,25	$0,99 \pm 0,005\%$

Capacidade de sequestro de H_2O_2 em quatro concentrações (2, 1, 0,5 e 0,25 mg/mL). Os valores de absorbância foram convertidos em efeito de sequestro (%) e os dados plotados como os valores das médias das triplicatas dos efeitos de sequestro (%) $\pm$ o desvio padrão. Para a análise estatística foi utilizado *One-way* ANOVA e pós-teste Tukey ($p < 0,05$).

Os resultados obtidos para a atividade antioxidante do extrato vegetal, expressa pelo percentual de sequestro de H_2O_2 , sugerem um mecanismo de proteção contra esse estresse oxidativo. A capacidade antioxidante do extrato aumentou de forma dose-dependente, mostrando maior eficiência na neutralização do H_2O_2 conforme a concentração testada.

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é uma espécie reativa do oxigênio com um papel dual: em baixas concentrações, atua como um sinalizador celular essencial, mas, em excesso, promove estresse oxidativo e danos às biomoléculas. Caso o

extrato apresenta alta eficiência no sequestro de H_2O_2 , pode impedir sua conversão em radicais hidroxila ($\bullet OH$), espécies altamente reativas e prejudiciais (Hong *et al.*, 2024). No contexto do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a hiperglicemia sustentada induz lipotoxicidade nas células β pancreáticas, um processo intimamente associado à produção excessiva de H_2O_2 nos peroxissomos, resultante da β -oxidação de ácidos graxos saturados (Elsner *et al.*, 2011). Assim, a redução dos níveis de H_2O_2 poderia mitigar o estresse oxidativo e minimizar os danos às células pancreáticas, contribuindo para a atenuação da progressão da DM2 (Khardori *et al.*, 2013).

No estudo de Elsner *et al.* (2011), a superexpressão de catalase no citosol e peroxissomos conferiu proteção significativa às células β , enquanto a catalase mitocondrial não apresentou efeito protetor. Esse achado é análogo à eficiência no sequestro de H_2O_2 do ECM, sugerindo que os compostos presentes neste podem atuar de forma semelhante à catalase ou aumentar a sua expressão, neutralizando o peróxido de hidrogênio e reduzindo o estresse oxidativo. Essa similaridade indica que o extrato pode ter potencial terapêutico para mitigar a toxicidade induzida por lipídios em doenças metabólicas, inclusive no contexto da lipotoxicidade pancreática causada pelo diabetes, sobretudo em doses mais altas.

Em avaliação global da atividade antioxidante, o extrato hidroalcoólico de *C. microphyllum* apresentou um potencial antioxidante significativo, especialmente quando avaliado pelo método do DPPH, o que sugere que ele pode ser uma fonte promissora de compostos antioxidantes para aplicações no tratamento de doenças metabólicas; vide a patogênese dessas condições, em que a inflamação e o estresse oxidativo são característicos (Singh, 2022).

Na avaliação das atividades biológicas relacionadas a doenças metabólicas, temos abaixo o acompanhamento da glicemia nos grupos de tratamento incluindo aqueles submetidos a dieta de cafeteria.

Nos primeiros 90 dias do experimento, os animais foram submetidos à dieta cafeteria, o que resultou em um aumento da glicemia nos grupos expostos à dieta cafeteria em comparação ao grupo controle (CTRD). Esse efeito foi mais pronunciado no grupo D100, que apresentou os valores mais elevados ($p = 0,029$) no meio (B) e final desse período (quadro C), sem diferença significativa para o controle. Nenhum grupo recebeu tratamento com o extrato durante essa fase, permitindo avaliar exclusivamente o impacto da dieta. Os resultados deste estudo indicam que a dieta

cafeteria induziu um quadro de hiperglicemia nos camundongos, conforme esperado.

A partir do dia 90, iniciou a administração do extrato hidroalcoólico da *Cenostigma microphyllum* nos grupos D50, D100 e D150. O grupo CTRD manteve-se sem dieta e sem tratamento, enquanto o grupo CAF permaneceu sem tratamento para servir como controle positivo. A administração do extrato da *C. microphyllum* teve efeitos distintos de acordo com a dose utilizada. O grupo tratado com a dose mais baixa (50 mg/kg - D50) apresentou glicemias estatisticamente iguais ao grupo controle (CTRD) ao final do experimento (dia 145), sugerindo um possível efeito farmacológico contra a hiperglicemia induzida pela dieta. O grupo D100 também não demonstrou diferença significativa do controle, sugerindo sua utilidade hipoglicêmica. Em contrapartida, o tratado com a dose mais alta (150 mg/kg, D150) não apresentou redução estatisticamente significativa nos níveis glicêmicos, tendo inclusive valores próximos aos observados no grupo CAF (controle positivo).

A análise estatística revelou que a glicemia sérica no dia 145 foi substancialmente maior no grupo CAF (+73,5%) em comparação ao CTRD ($96,28 \pm 14,46$ mg/dL). O grupo D50 (-1,33%) não apresentou diferença significativa em relação ao CTRD ($p > 0,9999$), enquanto os grupos D100 (+38,1%) e D150 (+69,3%) apresentaram valores mais elevados, com D150 atingindo valores próximos ao grupo CAF. Esse resultado sugere um possível efeito bifásico do extrato, em que doses mais baixas exercem uma influência benéfica na regulação glicêmica, enquanto doses mais elevadas não apresentam o mesmo efeito (Magrabi, 2024). É importante destacar o caráter subcrônico desse resultado, com o tratamento agudo (Seção D) não surtindo os mesmos efeitos.

Uma situação semelhante ocorre em um trabalho com um extrato com a *Caesalpinia sappan*, uma planta da mesma subfamília da *C. microphyllum*, Caesalpinioideae, e família Fabaceae (Leguminosae), em que a dose intermediária de 0,50 g/kg apresenta a melhor eficácia na redução da glicemia no diabetes induzida por aloxana. No caso deste estudo, o efeito antidiabético foi atribuído à presença de brazilina e flavonoides, que possuem ação sobre o metabolismo de glicose, como na inibição de enzimas digestivas (α -amilase e α -glicosidase), reduzindo a absorção de glicose, além de estimular a produção de insulina e

melhorar a função pancreática (Sakir; Kim, 2019). Em referência a isso, o extrato da *C. microphyllum* pode possuir compostos bioativos que atuam sob mecanismos similares.

Embora as menores concentrações do extrato tenham mostrado um efeito positivo sobre a glicemia, é interessante observar os resultados em relação ao acompanhamento do peso corporal.

Apesar de estudos anteriores com plantas da família Fabaceae demonstrem efeitos na modulação do peso corporal, como observado no *Phaseolus vulgaris* (Fantini, 2009), no presente estudo o ECM não demonstrou diferenças significativas na queda de peso quando comparado ao grupo controle positivo (CAF). Isso sugere que, apesar dos compostos bioativos presentes no extrato, não houve efeito pronunciado sobre a redução do peso corporal, indicando que o extrato não exerceu um impacto relevante no controle do peso nos animais submetidos ao tratamento.

A dieta de cafeteria induz um estado metabólico semelhante ao da obesidade e síndrome metabólica em modelos experimentais, tornando essencial o acompanhamento do perfil lipídico. O consumo excessivo de alimentos que compõem a dieta cafeteria pode levar a dislipidemias, caracterizadas pelo aumento de colesterol total, LDL e triglicerídeos, além da redução do HDL, fatores diretamente associados ao risco cardiovascular. Dessa forma, a avaliação do perfil lipídico permite não apenas entender os impactos da dieta na homeostase lipídica, mas também verificar possíveis efeitos de intervenções terapêuticas (Le Mballa *et al.*, 2021), como o uso de extratos vegetais com potencial hipolipemiante.

Em um estudo utilizando os fenólicos do extrato hidroetanólico das folhas de *Caesalpinia ferrea* avaliou-se a atividade hipolipidêmica desse vegetal. Concluiu-se, por fim, que ele foi capaz de reduzir significativamente colesterol total, LDL e triglicerídeos, além de aumentar HDL em ratos wistar albinos. Esse potencial foi atribuído aos compostos fenólicos do extrato que inibiram a enzima HMG-CoA redutase, um regulador-chave na biossíntese de colesterol, resultando em um efeito hipolipidêmico semelhante ao fenofibrato – medicamento indicado para dislipidemias (Nawwar *et al.*, 2015). Levando em consideração que a *C. microphyllum* se encontra filogeneticamente próxima dessa planta (mesma subfamília), também possui uma alta quantidade de compostos fenólicos e o extrato utilizado para sua extração também foi o hidroetanólico, pode-se supor que o presente extrato funcione da mesma forma, porém não é exatamente o que se observa no presente trabalho.

Primeiramente, diferente do esperado, o grupo CAF, que recebeu a dieta de cafeteria não se comporta como o esperado, apresentando o seguinte perfil lipídico: TG = +17,2%, HDL = 25,8%, LDL = +29,5% e Colesterol Total = 15,92%. Quando comparado ao grupo CTRD, temos: TG = 256,51 mg/mL, HDL = 79,87 mg/mL, LDL = 67,43 mg/mL e Colesterol Total = 198,61 mg/mL. Sobre a forma como se deu os níveis de colesterol do grupo CAF, uma hipótese a ser levantada é sobre como a dieta de cafeteria, que pode aumentar os níveis de cortisol, que por sua vez podem causar impacto na diminuição da concentração sérica de colesterol plasmático. A literatura traz um trabalho que endossa essa tese quando fala do impacto da doença crítica – condição médica grave e potencialmente fatal que exige cuidados intensivos e monitoramento contínuo para preservar as funções vitais do paciente –, mostrando nesse contexto um perfil semelhante ao do CAF, com LDL-c, HDL-c, e colesterol total mais baixos (Lauwers; De Bruyn; Langouche, 2023).

Na análise comparativa da relevância das concentrações de ECM em relação ao seu controle negativo, novamente temos um protagonismo da dose de 50 mg/kg (D50), com essa mostrando um potencial para reduzir a concentração de LDL (-38,4%). Isso também se refletiu no colesterol total (-15,94%). Por outro lado, ocorreu uma redução no HDL (-11,5%) – apesar de apresentar um aumento estatístico significativo quando comparado ao grupo CAF (+9,1%) – e um aumento nos triglicerídeos (+6,6%). Outra observação importante é que o extrato de *C. microphyllum* em sua concentração intermediária (100 mg/kg) demonstrou aumentar HDL, o que é bom, mas não se saiu bem nos demais parâmetros, tornando-o desinteressante para a função proposta de tratamento de dislipidemias. A dose mais alta (150 mg/kg) apresentou um aumento expressivo dos lipídeos, incluindo colesterol total (+48,01%), LDL (+27,1%) e triglicerídeos (+109,4%), o que sugere que essa concentração ultrapassou a dose máxima tolerada (Chevret, 2014).

Em vista disso, fazendo um paralelo com o trabalho de Nawwar *et al.* (2015) e suas disposições, a dose de 50 mg/mL (D50) conseguiu causar uma redução lipídica, potencialmente por inibição da HMG-CoA redutase e melhora na captação hepática de LDL.

Por fim, alguns resultados que visam analisar em vias gerais características toxicológicas do extrato *in vivo* a partir da avaliação do peso de órgãos como rins, pâncreas e fígado (Figura 11). Esses órgãos estão intimamente ligados com o metabolismo, principalmente no tocante a processos metabólicos e de detoxificação,

sendo sensíveis a danos causados por substâncias exógenas, como os presentes em extratos vegetais (Mazunder *et al.*, 2021). Por isso, é importante avaliar se o extrato de *C. microphyllum* demonstrou alguma alteração significativa no peso desses órgãos.

Não houve diferença significativa no peso dos rins entre os grupos quando comparado ao grupo controle negativo (CTRD) e positivo (CAF), isso sugere que nem a dieta cafeteria nem o extrato interferiram significativamente no tamanho desse órgão. Isso é um indicativo de que, pelo menos em termos de peso renal, o extrato não parece ter causado toxicidade evidente. Quando exposto a moléculas ou compostos tóxicos, o volume renal tende a aumentar, o que não é observado nesse estudo (Afonne *et al.*, 2002).

Os dados do pâncreas também mostram ausência de diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$ para todas as comparações). Isso sugere que nem a dieta cafeteria nem o extrato afetaram o peso pancreático de forma relevante. Isso é um achado relevante, pois, em alguns modelos experimentais, a obesidade induzida pela dieta pode levar a hipertrofia pancreática devido a sobrecarga metabólica, especialmente relacionada à regulação da glicose. O fato de não haver diferença pode indicar que a dieta cafeteria no experimento não impactou significativamente esse órgão (Viraragavan *et al.*, 2021), ou que o extrato não causou toxicidade pancreática evidente.

Os resultados do fígado mostram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$ para todas as comparações). Isso é um achado importante porque, em muitos modelos experimentais, a dieta cafeteria pode levar ao aumento do peso hepático devido ao acúmulo de gordura no fígado (esteatose hepática). Além disso, caso o extrato tivesse efeitos tóxicos acentuados, poderia-se esperar um aumento ou diminuição significativa do peso hepático devido a inflamação, degeneração celular ou apoptose (Sampey *et al.*, 2011).

Em um estudo sobre as ações da *Premna integrifolia*, os autores relataram um aumento significativo do peso hepático nos animais submetidos à dieta cafeteria e uma redução desse efeito nas doses mais altas do extrato (200 mg/kg), sugerindo um possível efeito hepatoprotetor. No presente estudo, não houve aumento significativo do peso hepático no grupo CAF, isso pode indicar que a dieta não gerou um impacto hepático tão expressivo nesse órgão (Mali *et al.*, 2013). Levando isso

em consideração, também não foi possível avaliar uma capacidade protetora uma vez que não houve uma condição fora do normal.

Como disposições gerais, nos testes *in vivo* realizados a menor concentração testada (50mg/kg) demonstrou o melhor desempenho para o tratamento de desordens metabólicas, mostrando um potencial hipoglicemiante e na diminuição do LDL e do colesterol total. Como perspectivas futuras, seria relevante avaliar se esse efeito é comparável ou superior ao de fármacos utilizados nas terapias atuais para essas condições, além de aprofundar a compreensão dos aspectos farmacológicos e toxicológicos desse extrato.

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no estudo com o extrato das folhas da *Cenostigma microphyllum* para o tratamento de doenças metabólicas demonstraram o seguinte:

- O extrato de *C. microphyllum* apresentou um bom rendimento total de extração. Também foi confirmada a presença de compostos fenólicos como taninos e flavonoides em significativas quantidades, além de demonstrar importante ação antioxidante no teste DPPH, tendo um desempenho regular nos demais testes, ou seja, o extrato age predominantemente pelo sequestro de radicais;
- A dieta de cafeteria desenvolveu um estado de hiperglicemia nos animais, além de uma alta na concentração de triglicerídeos e diminuição do HDL-c, mas houve um comportamento inesperado para colesterol LDL e colesterol total, havendo sua diminuição.
- O tratamento dos animais após consumo da dieta de cafeteria forneceu evidências promissoras sobre o potencial desse extrato como agente hipoglicemiante nas menores doses de tratamento (50 e 100 mg/kg);
- A dose de 50 mg/kg sugere atuar na diminuição do LDL e do colesterol total, além de aumentar o HDL, mas a maior dose (150 mg/kg) apresentou tendências de não atuar da mesma forma;
- O extrato hidroalcoólico das folhas de *C. microphyllum* não apresentou impacto significativo no peso de órgãos como fígado, pâncreas e rins, sugerindo a ausência de efeitos tóxicos relevantes sobre esses tecidos que possam levar a alterações no peso desses órgãos;

- O presente extrato, especialmente a dose de 50 mg/kg, demonstrou potencial uso terapêutico no tratamento da hiperglicemia e das alterações lipídicas induzidas pela dieta cafeteria. Esses achados sugerem um potencial efeito hipoglicemiante e hipolipemiante, indicando sua relevância como uma alternativa terapêutica para diabetes tipo 2 e dislipidemias.

REFERÊNCIAS

- ABERA, Alemayehu et al. Dyslipidemia and associated factors among adult cardiac patients: a hospital-based comparative cross-sectional study. **European Journal of Medical Research**, v. 29, n. 1, p. 237, 2024.
- AFONNE, Onyenmechi Johnson et al. Effects of rinbacin extract on rat kidney. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 8, p. 1022-1025, 2002.
- AFSHARI, Afsoon; MOEIN, Mahmoodreza; AFSARI, Afshin; SABAHI, Zahra. Efeitos antiproliferativos dos ácidos ferúlico, cumárico e cafeico em células HepG2 pela regulação negativa de hTERT. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v. 2022, p. 1-9, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2022/1850732>. Acesso em: 20 dez. 2024.
- AHAD, Burhan et al. Medicinal plants and herbal drugs: An overview. **Medicinal and aromatic plants: healthcare and industrial applications**, p. 1-40, 2021.
- ALAM, Md Nur; BRISTI, Nusrat Jahan; RAFIQUZZAMAN, Md. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. **Saudi pharmaceutical journal**, v. 21, n. 2, p. 143-152, 2013.
- ALBERGARIA, Edward Teixeira de; SILVA, Márcia Vanusa da; SILVA, Alexandre Gomes da (in memoriam). Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em comunidades rurais localizadas na Unidade de Conservação Tatu-Bola, município de Lagoa Grande, PE - Brasil. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, p. 137-154, 2019.
- ALBERGARIA, Edward Teixeira; OLIVEIRA, A. F. M. *Phytochemical screening of Cenostigma microphyllum (Mart ex G. Don) E. Gagnon & G. P. Lewis (Fabaceae)*. In: SMAKOSZ, A.; DAŞAL, M. (Ed.). **Ars Pharmaceutica: From Alchemy to Telepharmacy**. Częstochowa: Pharmacopola, 2021.
- ALI, Mohammed K. et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. **Diabetologia**, v. 65, n. 1, p. 3-13, 2022.
- ALVES, Isabella Ribeiro et al. A abordagem das emergências hiperglicêmicas-Um enfoque sobre a cetoacidose diabética e o estado hiperosmolar hiperglicêmico. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 12, 2024.
- ALZAABI, Moza Mohamed et al. Flavonoids are promising safe therapy against COVID-19. **Phytochemistry Reviews**, p. 1-22, 2022.
- ANDRADE, Hortência Farias de. **Caracterização fitoquímica do extrato aquoso de *Caesalpinia pyramidalis* e avaliação de atividades biológicas**. 2019. Tese

(Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/40577>. Acesso em: 3 fev. 2025.

ANDRÉS, Celia María Curieses et al. The role of reactive species on innate immunity. **Vaccines**, v. 10, n. 10, p. 1735, 2022.

ARUMUGAM, G.; MANJULA, P.; PAARI, N. A review: Anti diabetic medicinal plants used for diabetes mellitus. **Journal of Acute Disease**, v. 2, n. 3, p. 196-200, 2013.

BERBERICH, Amanda J.; HEGELE, Robert A. A modern approach to dyslipidemia. **Endocrine reviews**, v. 43, n. 4, p. 611-653, 2022.

BHAMBHANI, Sweta; KONDHARE, Kirtikumar R.; GIRI, Ashok P. Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids. **Molecules**, v. 26, n. 11, p. 3374, 2021.

BIBI SADEER, Nabeelah et al. The versatility of antioxidant assays in food science and safety—Chemistry, applications, strengths, and limitations. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 709, 2020.

BÖTTGER, Angelika et al. Plant secondary metabolites and their general function in plants. **Lessons on Caffeine, Cannabis & Co: Plant-derived drugs and their interaction with human receptors**, p. 3-17, 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 2ª ed. Brasília, DF, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico>. Acesso em: 05 mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monografias de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. [S. l.], [2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/plantas-medicinais-e-fitoterapicos/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus/monografias>. Acesso em: 20 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/plantas-medicinais-e-fitoterapicos/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>. Acesso em: 07 nov. 2024.

CASCIARO, Bruno et al. Nigritanine as a new potential antimicrobial alkaloid for the treatment of Staphylococcus aureus-induced infections. **Toxins**, v. 11, n. 9, p. 511, 2019.

CASTRO, I. B. et al. Estratégias nutricionais no tratamento do diabetes mellitus: revisão bibliográfica. **Research, Society and development**, v. 9, n. 2, p. e133922193-e133922193, 2020.

CASTRO, Natália et al. Genomic stability in *Cenostigma Tul.* (Caesalpinioideae, Fabaceae): causes and consequences. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 204, n. 2, p. 137-151, 2024.

CHAUDHURY, A.; DUVOOR, C.; REDDY DENDI, V. S.; KRALETI, S.; CHADA, A.; RAVILLA, R.; MIRZA, W. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. **Frontiers in endocrinology**, 8, 6, 2017.

CHEMOCARE. **Taxol**. Disponível em: <https://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/taxol.aspx>. Acesso em: 01 nov. 2024.

CHEVRET, Sylvie. Maximum tolerable dose (MTD). **Wiley StatsRef: Statistics Reference Online**, 2014.

CHEW, Nicholas WS et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. **Cell Metabolism**, v. 35, n. 3, p. 414-428. e3, 2023.

CHINSEMBU, Kazhila C. Diabetes mellitus and nature's pharmacy of putative antidiabetic plants. **Journal of herbal medicine**, v. 15, p. 100230, 2019.

CLEMENTE-SUÁREZ, Vicente Javier et al. New insights and potential therapeutic interventions in metabolic diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 13, p. 10672, 2023.

CLOETE, Linda. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. **Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain): 1987)**, 2021.

COLE, Joanne B.; FLOREZ, Jose C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature reviews nephrology**, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020.

DA SILVA, Alexandre Gomes et al. Antimicrobial activity of medicinal plants of the Caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil. **Phytochemistry**, v. 1, 2006.

DARENSKAYA, M. A.; KOLESNIKOVA, L.I.; KOLESNIKOV, S. I. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. **Bulletin of experimental biology and medicine**, v. 171, n. 2, p. 179-189, 2021.

DAYSRING, Thomas D. Understanding hypertriglyceridemia in women: clinical impact and management with prescription omega-3-acid ethyl esters. **International journal of women's health**, p. 87-97, 2011.

DE ALMEIDA, Arthur José Pontes Oliveira et al. ROS: basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2022, n. 1, p. 1225578, 2022.

DE ARRUDA CAMARGO, Maria Thereza Lemos. A garrafada na medicina popular: uma revisão historiográfica. **Dominguezia**, v. 27, n. 1, p. 41-49, 2011.

DE LIMA, Maria Noemia M. et al. Recognition memory impairment and brain oxidative stress induced by postnatal iron administration. **European Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 9, p. 2521-2528, 2005.

DE MELO, Luciana Fentanes Moura et al. Biological and pharmacological aspects of tannins and potential biotechnological applications. **Food Chemistry**, v. 414, p. 135645, 2023.

DE SOUZA CRUZ, Júlia Rosental; DE ARAÚJO PAULA, Fernanda Borges. VIAS DE SINALIZAÇÃO DA INSULINA:: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 4, p. 661-683, 2021.

DEMIR, Sevgican et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. **Advanced Science**, v. 8, n. 18, p. 2100275, 2021.

DENG, Xinru; WANG, Pengxu; YUAN, Huijuan. Epidemiology, risk factors across the spectrum of age-related metabolic diseases. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 61, p. 126497, 2020.

DIRAR, A. I. et al. Effects of extraction solvents on total phenolic and flavonoid contents and biological activities of extracts from Sudanese medicinal plants. **South African Journal of Botany**, v. 120, p. 261-267, 2019.

DIWAN, Renuka; SHINDE, Amit; MALPATHAK, Nutan. Phytochemical composition and antioxidant potential of *Ruta graveolens* L. in vitro culture lines. **Journal of Botany**, v. 2012, p. 1-8, 2012.

DLUDLA, Phiwayinkosi V. et al. Pancreatic β -cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. **World journal of diabetes**, v. 14, n. 3, p. 130, 2023.

DOS ANJOS OLIVEIRA, Filipe Gomes; RIBEIRO, Carolina Lima; DE QUEIROZ, Luciano Paganucci. Flora da Bahia: Leguminosae–Cenostigma (Caesalpinioideae: Caesalpineae). **SITIENTIBUS série Ciências Biológicas**, v. 23, 2023.

EKALU, A.; HABILA, J. D. Flavonoids: isolation, characterization, and health benefits. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 9, n. 1, p. 1-14, 2020.

ELSNER, Matthias; GEHRMANN, Wiebke; LENZEN, Sigurd. Peroxisome-generated hydrogen peroxide as important mediator of lipotoxicity in insulin-producing cells. **Diabetes**, v. 60, n. 1, p. 200-208, 2011.

FALUDI, André Arpad et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose—2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 2 Supl 1, p. 1-76, 2017.

FANTINI, Noemi et al. Reducing effect of a Phaseolus vulgaris dry extract on food intake, body weight, and glycemia in rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 19, p. 9316-9323, 2009.

FARMAKI, Paraskevi et al. Complications of the type 2 diabetes mellitus. **Current cardiology reviews**, v. 16, n. 4, p. 249-251, 2020.

FEINGOLD, Kenneth R. Oral and injectable (non-insulin) pharmacological agents for the treatment of type 2 diabetes. **Endotext [Internet]**, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279141/>. Acesso em: 19 dez. 2023.

FERNANDEZ-DE-COSSIO-DIAZ, Jorge; VAZQUEZ, Alexei. A physical model of cell metabolism. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 8349, 2018.

FORRESTER, Steven J. et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. **Circulation research**, v. 122, n. 6, p. 877-902, 2018.

FRANCA, Manasses Almeida et al. uso da Fitoterapia e suas implicações. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 19626-19646, 2021.

FREESE, Riitta.; LYSNE, Vegard. Niacin – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. **Food & Nutrition Research**, v. 67, p. 10299, 2023.

GAEM, Paulo Henrique. **Cenostigma in Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB605752>>. Acesso em: 05 mai. 2023

GALICIA-GARCIA, Unai et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GOMEZ-SMITH, Mariana et al. A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. **Physiology & behavior**, v. 167, p. 382-391, 2016.

GULCIN, İlhami; ALWASEL, Saleh H. DPPH radical scavenging assay. **Processes**, v. 11, n. 8, p. 2248, 2023.

HAJAM, Younis Ahmad et al. Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives. **Cells**, v. 11, n. 3, p. 552, 2022.

HIGA, Talita S. et al. Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. **International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology**, v. 6, n. 1, p. 47, 2014.

HONG, Yuhang et al. Reactive oxygen species signaling and oxidative stress: transcriptional regulation and evolution. **Antioxidants**, v. 13, n. 3, p. 312, 2024.

HUSSEIN, Rehab A.; EL-ANSSARY, Amira A. Plants secondary metabolites: the key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants. **Herbal medicine**, v. 1, n. 3, p. 11-30, 2019.

International Diabetes Federation (IDF). **IDF Diabetes Atlas**. 9th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2019.

JACOMINI, Cíntia Pereira et al. A prevalência de internações hospitalares por Diabetes Mellitus no Brasil entre 2020 e 2023. **Revista Foco**, v. 16, n. 9, p. e2615-e2615, 2023.

JADHAV, Harsh B.; ANNAPURE, Uday S. Triglycerides of medium-chain fatty acids: A concise review. **Journal of food science and technology**, v. 60, n. 8, p. 2143-2152, 2023.

JANG, Albert Youngwoo et al. New trends in dyslipidemia treatment. **Circulation Journal**, v. 85, n. 6, p. 759-768, 2021.

KABERA, Justin N. et al. Plant secondary metabolites: biosynthesis, classification, function and pharmacological properties. **J. Pharm. Pharmacol**, v. 2, n. 7, p. 377-392, 2014.

KHARDORI, Romesh et al. Type 2 diabetes mellitus. **Medscape Diabetes & Endocrinology**, 2013.

KLOP, Boudewijn; ELTE, Jan Willem F.; CASTRO CABEZAS, Manuel. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1218-1240, 2013.

KONG, Lingjie et al. Phenolic compounds of propolis alleviate lipid metabolism disorder. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, n. 1, p. 7615830, 2021.

KOPIN, Laurie; LOWENSTEIN, Charles J. Dyslipidemia. **Annals of internal medicine**, v. 167, n. 11, p. ITC81-ITC96, 2017.

LALANZA, Jaume F.; SNOEREN, Eelke MS. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 122, p. 92-119, 2021.7, 2020.

LE MAGUERESSE-BATTISTONI, Brigitte; VIDAL, Hubert; NAVILLE, Danielle. Environmental pollutants and metabolic disorders: the multi-exposure scenario of life. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 582, 2018.

LE MBALLA, Dorothee et al. Cafeteria Diet-Induced Metabolic and Cardiovascular Changes in Rats: The Role of Piper nigrum Leaf Extract. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, n. 1, p. 5585650, 2021.

LI, Hua-Bin et al. Antioxidant properties in vitro and total phenolic contents in methanol extracts from medicinal plants. **LWT-Food Science and Technology**, v. 41, n. 3, p. 385-390, 2008.

LI, Mengwei et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 216, 2022.

LIU, Xiaoming; ZHANG, Ruizhi; SHI, Haixia; LI, Xiaobo; LI, Yanhong; TAHA, Ahmad; XU, Chunxing. Protective effect of curcumin against ultraviolet A irradiation-induced photoaging in human dermal fibroblasts. **Molecular Medicine Reports**, [S.l.], v. 17, n. 5, p. 7227-7237, 2018.

LOWE, Henry et al. The potential therapeutic value of terpenes. **INNOSC Theranostics and Pharmacological Sciences**, p. 0332, 2024.

LUO, Jiao et al. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next?. **Ageing research reviews**, v. 57, p. 100982, 2020.

MAGRABI, Tina. **The Biphasic Effect: What it Is and How it Affects Your Cannabis Use**. *Leafwell*.. Disponível em: <https://leafwell.com/blog/biphasic-effect>. Acesso em: 31 fev. 2025.

MALI, Prashant Y. et al. Anti-obesity activity of chloroform-methanol extract of Premna integrifolia in mice fed with cafeteria diet. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 5, n. 3, p. 229-236, 2013.

MASYITA, Ayu et al. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. **Food chemistry: X**, v. 13, p. 100217, 2022.

MATÍAS-PÉREZ, D. et al. gene participates in the development of primary dyslipidemias. **Balkan Journal of Medical Genetics**, v. 24, n. 1, p. 5-14, 2021.

MILLION, Janae Lyon et al. Plantas medicinais e ritualísticas dos Kaiowá do Tekoha Taquara como contribuição para a demarcação da terra ancestral, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Rodriguésia**, v. 71, p. e04222017, 2020.

MOINI, Jahangir. **Epidemiology of Diabetes**. 1. ed. Cambridge, MA: Elsevier, 2019. 210 p. ISBN 9780128168646. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=Zb6NDwAAQBAJ>. Acesso em: 03 nov. 2024.

MOLLAZADEH, Hamid; MAHDIAN, Davood; HOSSEINZADEH, Hossein. Medicinal plants in treatment of hypertriglyceridemia: A review based on their mechanisms and effectiveness. **Phytomedicine**, v. 53, p. 43-52, 2019.

MUSTAFA, Omar G. et al. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS) in adults: an updated guideline from the joint British diabetes societies (JBDS) for inpatient care group. **Diabetic Medicine**, v. 40, n. 3, p. e15005, 2023.

NASER, Abdallah Y. et al. Use of multiple antidiabetic medications in patients with diabetes and its association with hypoglycaemic events: a case-crossover study in Jordan. **BMJ open**, v. 8, n. 11, p. e024909, 2018.

NAWWAR, Mahmoud A. et al. Phenolics from *Caesalpinia ferrea* Mart.: Antioxidant, cytotoxic and hypolipidemic activity. **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 70, n. 8, p. 553-558, 2015.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

NÚCLEO DE ECOLOGIA E MONITORAMENTO AMBIENTAL (NEMA). **Espécie do mês: Catingueira-das-folhas-miúdas**. Disponível em: https://nema.univasf.edu.br/index.php?page=newspaper&record_id=63. Acesso em: 20 mai. 2023.

OCH, Anna et al. Cytotoxic and proapoptotic activity of sanguinarine, berberine, and extracts of *Chelidonium majus* L. and *Berberis thunbergii* DC. toward hematopoietic cancer cell lines. **Toxins**, v. 11, n. 9, p. 485, 2019.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Diabetes**. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. Acesso em: 28 nov. 2024.

OSMAKOV, Dmitry I. et al. Alkaloid lindoldhamine inhibits acid-sensing ion channel 1a and reveals anti-inflammatory properties. **Toxins**, v. 11, n. 9, p. 542, 2019.

PACHECO-GÓMEZ, Verónica et al. Biochemistry and metabolic pathways of polysaccharides, lipids, and proteins. **Abanico veterinario**, v. 11, 2021.

PAIXÃO, Carolina Franco. Etnobotânica: plantas medicinais na comunidade do Cambury-Ubatuba-SP. **Cadernos de Agroecologia**, v. 15, n. 2, 2020.

PANNUCCI, Elisa et al. Phenolic compounds as preventive and therapeutic agents in diabetes-related oxidative stress, inflammation, advanced glycation end-products production and insulin sensitivity. **Discovery Medicine**, v. 35, n. 178, 2023.

PANTOJA, Sonia Cristina de Souza; LOPES, Gláucia Ferreira Gaspar. Levantamento das espécies de plantas medicinais utilizadas pela população de Santa Cruz, Rio de Janeiro-RJ. **Revista Eletrônica Novo Enfoque**, v. 16, n. 16, p. 62-80, 2013.

PANTOJA, Emanuelle Costa; SILVA, José Antônio Cordero da. **Bioética em Cirurgia na Amazônia: conceitos, percepções e práticas**. [livro digital]. Capes, 2023. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/handle/capes/739557?mode=full>. Acesso em: 15 dez. 2024.

PAUKNER, Karel; KRÁLOVÁ LESNÁ, Ivana; POLEDNE, Rudolf. Cholesterol in the cell membrane—an emerging player in atherogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 533, 2022.

PETERSMANN, Astrid et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 127, n. S 01, p. S1-S7, 2019.

PETROVSKA, Biljana Bauer. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy reviews**, v. 6, n. 11, p. 1, 2012.

PICCIN, Marcos Botton; COSTA, Maria Inês Escobar; COSTA, José Jonas Duarte da; CHRISTOFFOLI, Pedro Ivan; PEREIRA, Luis Carlos; GADELHA, Renata Rocha. **Residência Agrária em Debate: Movimentos sociais e universidades públicas na construção de territórios camponeses no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Editora Bonecker, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/incra/pt-br/centrais-de-conteudos/publicacoes/residencia-volume-3.pdf>. Acesso em: 10 out. 2024.

POWELL-WILEY, T. M. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 143, n. 21, p. 84-101, 2021.

PRIETO, et al. Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity through the Formation of a Phosphomolybdenum Complex: Specific Application to the Determination of Vitamin E. **Analytical Biochemistry**, v. 269, p. 337-341, 1999.

QADERI, Mirwais M.; MARTEL, Ashley B.; STRUGNELL, Courtney A. Environmental factors regulate plant secondary metabolites. **Plants**, v. 12, n. 3, p. 447, 2023.

QUEIROZ, Rubens Teixeira de. **Fabaceae - Cenostigma microphyllum Mart. ex G. Don**. Disponível em: <http://rubens-plantasdobrasil.blogspot.com/2014/07/fabaceae-cenostigma-microphyllum-mart.html>. Acesso em: 17 nov. 2024.

RAHMAN, Md Mominur et al. Role of phenolic compounds in human disease: current knowledge and future prospects. **Molecules**, v. 27, n. 1, p. 233, 2021.

RAHMAN, Md Saidur et al. Role of insulin in health and disease: an update. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 12, p. 6403, 2021.

RIBEIRO, Daiany Alves et al. Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, p. 912-930, 2014.

RIBEIRO-FILHO, Jaime et al. Curine Inhibits Macrophage activation and neutrophil recruitment in a mouse model of Lipopolysaccharide-induced inflammation. **Toxins**, v. 11, n. 12, p. 705, 2019.

RIZWAN, Siddiqui Mohammad et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. **Antioxidants & redox signaling**, 2014.

RÖDER, Pia V. et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. **Experimental & molecular medicine**, v. 48, n. 3, p. e219-e219, 2016.

RODRIGO, Ramón; RETAMAL, Catalina; SCHUPPER, Denisse; VERGARA-HERNÁNDEZ, Diego; SAHA, Sarmistha; PROFUMO, Elisabetta; BUTTARI, Brigitta; SASO, Luciano. Antioxidant cardioprotection against reperfusion injury: potential therapeutic roles of resveratrol and quercetin. **Molecules**, v. 27, n. 8, p. 2564, 2022.

ROHATGI, Anand et al. HDL in the 21st century: a multifunctional roadmap for future HDL research. **Circulation**, v. 143, n. 23, p. 2293-2309, 2021.

ROMANO, Barbara; LUCARIELLO, Giuseppe; CAPASSO, Raffaele. Topical collection "pharmacology of medicinal plants". **Biomolecules**, v. 11, n. 1, p. 101, 2021.

ROY, Arpita et al. Flavonoids a bioactive compound from medicinal plants and its therapeutic applications. **BioMed Research International**, v. 2022, n. 1, p. 5445291, 2022.

SAKIR, Noviana AI; KIM, Jae G. The effect of sappan wood extracts in treating diabetes induced in mice. **Makara Journal of Health Research**, v. 23, n. 2, p. 9, 2019.

SAMPEY, Brante P. et al. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity**, v. 19, n. 6, p. 1109-1117, 2011.

SAN MIGUEL-CHÁVEZ, Rubén. Phenolic antioxidant capacity: A review of the state of the art. **Phenolic Compounds-Biological Activity**, v. 8, p. 54-79, 2017.

SANCHES, Jose Marcos et al. Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. **The FEBS Journal**, v. 290, n. 3, p. 620-648, 2023.

SANTANA, Lidiani Figueiredo. **Efeitos do extrato etanólico das folhas de cagaiteira (*Eugenia dysenterica* DC.) em camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina**. 2016. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/handle/123456789/2814>. Acesso em: 27 dez. 2024.

SANTOS-BAEZ, Leinys S.; GINSBERG, Henry N. Hypertriglyceridemia—causes, significance, and approaches to therapy. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 616, 2020.

SCARTEZINI, Marileia et al. Posicionamento sobre a flexibilização do jejum para o perfil lipídico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 108, p. 195-197, 2017.

SHEN, Xiaofei et al. The cellular and molecular targets of natural products against metabolic disorders: a translational approach to reach the bedside. **MedComm**, v. 5, n. 8, p. e664, 2024.

SHINOHATA, Ryoko et al. A high-fat/high-cholesterol diet, but not high-cholesterol alone, increases free cholesterol and apoE-rich HDL serum levels in rats and upregulates hepatic ABCA1 expression. **Biochimie**, v. 197, p. 49-58, 2022.

SILVA, L. N. et al. Hydrolyzable tannins from Poincianella (Caesalpinia) microphylla fruits: Metabolite profiling and anti-Trichomonas vaginalis activity. **Food Research International**, v. 134, p. 109236, 2020.

SILVA, Laura Nunes et al. Anti-infective effects of Brazilian Caatinga plants against pathogenic bacterial biofilm formation. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 3, p. 464-468, 2015.

SILVEIRA, Nicolas Semaan et al. Diabetes Mellitus tipo 2: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e complicações em clínica médica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 4, p. e72159-e72159, 2024.

SINGH, Anju et al. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 950, 2022.

SINGH, Satyendra; PAL, Harish Chandra; SARKAR, Farzana H.; BANI, Sarang; SHUKLA, Yogeshwer; SURI, Vijay; SURI, Inder P.; SURI, Anil K. Palmatine from unexplored Rutidea parviflora showed cytotoxicity and induction of apoptosis in human ovarian cancer cells. **Toxins**, [S.I.], v. 11, n. 4, p. 237, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diagnóstico de Diabetes Mellitus**. São Paulo: SBD, 2024. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-de-diabetes-mellitus/>. Acesso em: 2 fev. 2025.

SOPPERT, Josefin et al. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. **Advanced drug delivery reviews**, v. 159, p. 4-33, 2020.

SOUSA, Cleyton Marcos de M. et al. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química nova**, v. 30, p. 351-355, 2007.

SOUSA, Islandia Maria Carvalho de; TESSER, Charles Dalcanale. Medicina Tradicional e Complementar no Brasil: inserção no Sistema Único de Saúde e integração com a atenção primária. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00150215, 2017.

SUN, Wenli; SHAHRAJABIAN, Mohamad Hesam. Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants—Natural health products for human health. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1845, 2023.

SZCZUREK, Andrzej. Perspectives on Tannins. **Biomolecules**, v. 11, n. 3, p. 442, 2021.

TEOH, Eng Soon. Secondary metabolites of plants. **Medicinal orchids of Asia**, p. 59-73, 2016.

TINAJERO, M. G.; MALIK, V. S. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 50, n. 3, p. 337-355, 2021.

TWAIJ, Baan Munim; HASAN, Md Nazmul. Bioactive secondary metabolites from plant sources: types, synthesis, and their therapeutic uses. **International Journal of Plant Biology**, v. 13, n. 1, p. 4-14, 2022.

VERGUN, Olena et al. Assessment of antioxidant activity of ethanol extracts of Vigna spp. **Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality**, v. 6, n. 2, 2022.

VIEIRA, Ana Cláudia de Macêdo; ANDRADE, Silvine dos Reis; SEIXAS, Isis Maria Vieira de; MEDEIROS, Thacid Kaderah Costa; CARNEIRO, Layz Santos Mars. **Manual sobre uso racional de plantas medicinais**. 1. ed. Rio de Janeiro: Cerceau, 2016. 175 p. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/311736167_Manual_Sobre_Uso_Racional_de_Plantas_Medicinais_-_Volume1. Acesso em: 15 dez. 2024.

VIRARAGAVAN, Amsha et al. Cafeteria diet induces global and Slc27a3-specific hypomethylation in male Wistar rats. **Adipocyte**, v. 10, n. 1, p. 108-118, 2021.

VOLPE, Caroline Maria Oliveira et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. **Cell death & disease**, v. 9, n. 2, p. 119, 2018.

WANG, Zhe et al. Metabolic disorders and risk of cardiovascular diseases: a two-sample mendelian randomization study. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 23, n. 1, p. 529, 2023.

WARWICK, M. C.; LEWIS, G. P. A revision of *Cenostigma* (Leguminosae–Caesalpinioideae–Caesalpinieae), a genus endemic to Brazil. **Kew Bulletin**, v. 64, p. 135-146, 2009.

WINK, Michael. Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. **Medicines**, v. 2, n. 3, p. 251-286, 2015.

WOISKY, et al. Analysis of Propolis: Some Parameters and Procedures for Chemical Quality Control. **Journal of Apicultural Research**, v. 37, p. 99-105, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). **Traditional medicine has a long history of contributing to conventional medicine and continues to hold promise**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/traditional-medicine-has-a-long-history-of-contributing-to-conventional-medicine-and-continues-to-hold-promise>. Acesso em: 15 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). **World Health Statistics 2016 [OP]: Monitoring Health for the Sustainable Development Goals (SDGs)**. World Health Organization, 2016.

XU, Qian et al. The role of the cGAS-STING pathway in metabolic diseases. **Heliyon**, v. 10, n. 12, 2024.

YADAV, Nidhi; YADAV, Gaurav; AHMARUZZAMAN, Md. Catalytic conversion and mechanism of glycerol into various value-added products: A critical review. **Industrial Crops and Products**, v. 210, p. 117-129, 2024.

ZAYNAB, Madiha et al. Role of secondary metabolites in plant defense against pathogens. **Microbial pathogenesis**, v. 124, p. 198-202, 2018.

ZENI, Francielle et al. Plantas medicinais e fitoterápicos na promoção à saúde no transtorno de ansiedade: uma revisão da literatura de apoio aos profissionais. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 33, n. 1, p. 6-17, 2021.

ZHANG, Zhen-Ye et al. Molecular mechanisms of glucose fluctuations on diabetic complications. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 640, 2019.

ZIELIŃSKA, Sylwia et al. The activity of isoquinoline alkaloids and extracts from *Chelidonium majus* against pathogenic bacteria and *Candida* sp. **Toxins**, v. 11, n. 7, p. 406, 2019.

ANEXO



Universidade Federal de Pernambuco
 Centro de Biociências
 Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
 50670-420 / Recife - PE - Brasil
 Fones: 2126 8842
 ceua@ufpe.br

Recife, 26 de julho de 2022

Ofício nº 49/22

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Prof.^a Vera Lúcia de Menezes Lima**

Departamento de Bioquímica

Processo nº 0012/2021

Certificamos que a proposta intitulada "**Atividades biológicas de extrato de *Cenostigma microphyllum*.**" Registrado com o nº 0012/2021 sob a responsabilidade de **Prof. Vera Lúcia de Menezes Lima** o que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 26/07/2022

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/09/2021 ate 31/12/2023
Espécie/linhagem/raça	Mus musculus (Camundongo Albino Swiss)
Nº de animais	111
Peso/Idade	30 - 35 g / 8 a 14 semanas
Sexo	(111) Macho
Origem: Biotério de Criação	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Bioterio do Departamento de Bioquímica

Atenciosamente


 Prof. Sebastião R. F. Silva
 Presidente CEUA/UFPE
 SIAPE 2345691

