

Antonio Carlos Mattar Munhoz

**ESTUDO FARMACOLÓGICO DA *Acmella ciliata* (H.B.K) CASS.
E DE COMPOSTOS ISOLADOS DE DIVERSAS PLANTAS
UTILIZADAS NA MEDICINA POPULAR**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Área de Concentração Fármacos- Medicamentos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina, para obtenção do grau de Doutor em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Tânia Silvia Fröde

Florianópolis
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Munhoz, Antonio Carlos Mattar

ESTUDO FARMACOLÓGICO DA *Acmella ciliata* (H.B.K)
CASS. E DE COMPOSTOS ISOLADOS DE DIVERSAS PLANTAS
UTILIZADAS NA MEDICINA POPULAR / Antonio Carlos
Mattar Munhoz ; orientadora, Tânia Silvia Frêde,
2019.

297 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de
Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Estudo farmacológico. 3. *Acmella*
ciliata. 4. Produtos naturais. 5. Revisão
Sistemática. I. Frêde, Tânia Silvia . II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

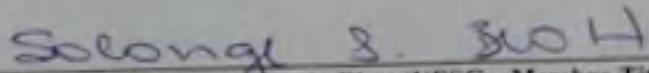
**“ESTUDO FARMACOLÓGICO DA *Acmella ciliata*
(H.B.K) CASS. E DE COMPOSTOS ISOLADOS DE
DIVERSAS PLANTAS UTILIZADAS NA
MEDICINA POPULAR”**

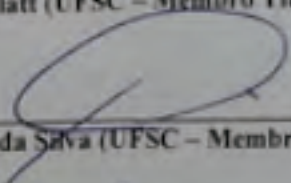
POR

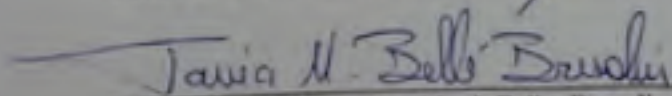
Antonio Carlos Mattar Munhoz

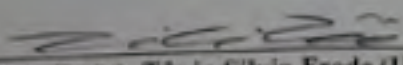
Tese julgada e aprovada em sua
forma final pelo(a) Orientador(a) e
membros da Banca Examinadora,
composta pelos Professores
Doutores:

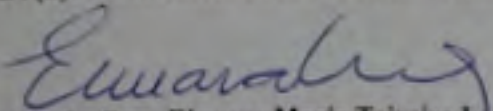
Banca Examinadora:


Prof(a). Dr(a). Solange Lucia Blatt (UFSC – Membro Titular)


Prof(a). Dr(a). Marcio Alvarez da Silva (UFSC – Membro Titular)


Prof(a). Dr(a). Tania Mari Belle Bresolin (UNIVALI - Membro
Titular)


Prof(a). Dr(a). Tania Silvia Frode (UFSC – Orientador)


Prof(a). Dra. Elenara Maria Teixeira Lemos Senna
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da
UFSC

Florianópolis, 01 de fevereiro de 2019.

Este trabalho é dedicado à minha família, especialmente à minha esposa Ana Elisa, aos meus filhos Breno e Agatha e aos meus pais Antonio Carlos (*in memoriam*) e Samara que sempre me apoiaram em meus projetos, com muita cumplicidade, perseverança, compreensão e amor. Não é possível expressar em palavras a gratidão e a felicidade por tê-los em minha vida. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente à todos que de alguma forma contribuíram para este trabalho e aos que ao longo dos anos me possibilitaram uma vida dedicada aos estudos, especialmente:

Aos meus pais por me inspirarem a viver uma vida alicerçada em valores como honestidade, integridade e perseverança, e que não mediram esforços para me possibilitar uma boa formação intelectual.

À minha esposa, pessoa essencial na minha vida, que admiro e amo muito, pelo amor, companheirismo e apoio incondicional em todos os momentos dessa árdua jornada.

Aos meus filhos que com sua presença, sorriso e alegria me inspiram diariamente a superar quaisquer dificuldades.

À professora Dra. Tânia Silvia Fröde, pela oportunidade cedida em poder trabalhar sob sua orientação em um laboratório de excelência, e de participar de uma equipe com grande qualidade técnica. Ainda, pelo tempo e atenção disponibilizados, pelos ensinamentos, conselhos e orientações repassados durante o doutorado, sempre com muita transparência e cordialidade, o que permitiu meu crescimento pessoal e profissional.

À professora Dra. Maique W. Biavatti, pela parceria em ceder o material vegetal e compostos da *Acmella ciliata* e pelo apoio técnico e intelectual a este trabalho.

À parceira de doutorado e amiga Dra. Narjara Silveira, que realizou todos os experimentos fitoquímicos, isolamento e identificação dos compostos de *Acmella ciliata*, utilizados na presente tese.

Aos professores Dr. Louis P Sandjo e Dr. Andersson Barison (UFPR) que, juntamente com a professora Dra. Maique Biavatti e Dra. Narjara Silveira, contribuíram para análise e elucidação dos compostos utilizados na presente tese.

À banca de qualificação e de defesa desta tese, composta pelos professores: Dr. Flávio H. Reginatto, Dr. Márcio Alvarez da Silva, Dra. Solange L. Blatt e Dra. Tânia M.B. Bresolin, pelo aceite em avaliar este trabalho, além da contribuição intelectual com críticas e sugestões para a presente tese.

Ao professor Dr. Eduardo M. Dalmarco pela amizade, pelos ensinamentos, conselhos e orientações durante estes anos de doutorado.

À todos os professores das disciplinas por mim cursadas, assim como aos professores, técnicos e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Farmácia e também do Departamento de Análises

Clínicas e de Farmácia, que possibilitam a existência de uma pós-graduação de excelente qualidade.

Ao grande amigo que fiz neste doutorado Marcus V.P.S Nascimento, pela parceria em todos os momentos: troca de conhecimento técnico, trabalhos, conversas acadêmicas, filosóficas e triviais.

Aos demais amigos que fizeram ou fazem parte do Laboratório de Pesquisa em Imunofarmacologia (LAPI): Ana Beatriz G. Luz, Bruno M. Facchin, Eduarda Fratoni, Eduarda Mohr, Fábio Arruda, Júlia S. da Rosa, Larissa Duarte, Rafaela Ferreira, Rodrigo Mattei, Silvana G.V. de Mello e Yeo Jim K. Moon que foram fundamentais pela troca de conhecimentos, bons momentos de trabalho, descontração e amizade.

À Universidade Federal de Santa Catarina, seus professores e funcionários que possibilitam ao campus de Florianópolis uma estrutura material e humana reconhecidas no país e no exterior.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que apoiaram financeiramente a estrutura laboratorial necessária para a realização deste projeto, bem como financiaram minha dedicação exclusiva ao doutorado.

“Aprendi isso, pelo menos, com o meu experimento: que, se alguém avança com confiança na direção de seus sonhos e se esforça para viver a vida que imaginou, encontrará um sucesso inesperado nas horas comuns. Na medida em que se simplifica a vida, as leis do universo parecerão menos complexas, e a solidão não será solidão, nem a pobreza será pobreza, nem a fraqueza será fraqueza. Se você construiu castelos no ar, seu trabalho não precisa ser perdido; é onde eles deveriam estar. Agora coloque as fundações sob eles.”

(Henry David Thoreau)

RESUMO

Introdução: Novos compostos para o tratamento de doenças de caráter inflamatório, incluindo o diabetes são muito estudados, pois apesar de haver fármacos específicos, estes muitas vezes não são suficientemente efetivos ou são muito caros. O estudo farmacológico de plantas medicinais abre um caminho não apenas para fundamentar cientificamente o uso destas na medicina popular, como também é fonte para obtenção de novos medicamentos fitoterápicos ou novos compostos com potencial efeito farmacológico. Por exemplo, a *Acmella ciliata* (H.B.K.) Cass. é uma planta herbácea, perene, da família Asteraceae conhecida como Jambú, na região norte do Brasil e é muito utilizada na medicina popular para o tratamento de dor de dente, inflamação, lesões superficiais, entre outros. No entanto, existem poucos estudos científicos sobre a farmacologia desta espécie. **Objetivo geral:** Estudar a ação farmacológica do extrato bruto, frações e ou compostos isolados de diversas plantas utilizadas na medicina popular. **Objetivos específicos:** 1) Realizar uma revisão sistemática sobre compostos isolados de plantas utilizadas na medicina popular com potencial efeito antidiabético e 2) Estudar o efeito anti-inflamatório *in vivo* da espécie *A. ciliata*. **Métodos:** Na revisão sistemática os artigos foram selecionados por busca e análise da literatura nas bases de dados: PUBMED/MEDLINE e SCOPUS na literatura publicada em inglês, no período de 01/01/2005 a 31/12/2015, utilizando-se como descritores: *plant, isolated, compounds, antidiabetic, in vitro* e *in vivo*. No estudo farmacológico da *A. ciliata* as partes aéreas da planta foram maceradas, para a obtenção do extrato bruto hidroalcoólico (EB). O EB foi liofilizado e particionado, sob extração líquido-líquido, em frações: hexano (Hex), diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etila (AcOEt) e aquosa (Aq). Os compostos foram isolados da fração Hex por cromatografia líquida à vácuo e cromatografia em coluna, e identificados por espectrometria de massas e RMN (¹H, ¹³C, HSQC e HMBC). Para a avaliação do efeito anti-inflamatório, utilizaram-se camundongos albinos Swiss. A pleurisia foi induzida pela carragenina e foram avaliados os seguintes parâmetros inflamatórios no lavado da cavidade pleural: leucócitos, exsudação, mieloperoxidase (MPO), adenosina-desaminase (ADA) e citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-17A), bem como fator de transcrição NF- κ B e proteína p38 da via MAPK. Os leucócitos foram avaliados por equipamento automatizado, a exsudação e as enzimas por testes colorimétricos e as citocinas por citometria de fluxo (*Cytometric Bead Array* - CBA). Já as proteínas p65 do NF- κ B e a p38 da via MAPK

foram analisadas por técnicas imunoenzimática (ELISA). **Resultados:** No estudo da revisão sistemática, a maioria dos artigos utilizaram ensaios *in vitro* para inferir a atividade antidiabética dos compostos. Estudos em modelos *in vivo* utilizaram animais geneticamente modificados para a doença diabetes ou animais diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ), aloxana e/ou dieta rica em gorduras (HFD). Estudos em modelos *in vitro* utilizaram as linhagens celulares: 3T3-L1, L6, C2C12, HepG-2, H4IIE e investigaram enzimas e receptores, incluindo: α -glicosidase, α -amilase, PTP1B, DPP-4, GLUT4, PPAR, IR, AMPK, PKB, PI3K e IRS-1 para determinar as propriedades antidiabéticas. As espécies em destaque com ação anti-diabética foram: *Momordica charantia*, *Morus alba*, *Tinospora crispa* e *Pongamia pinnata* e os principais compostos foram: quercetina, ácido oleanólico, cânferol, ácido ursólico, rutina, β -sitosterol, e mangiferina. No estudo sobre a ação anti-inflamatória da *A. ciliata*, o EB (100–200 mg/kg), as frações Hex (50-100 mg/kg) e Aq (100 mg/kg), e os compostos AC1 (10 mg/kg), AC2 (20 mg/kg) e AC3 (10 mg/kg) inibiram os leucócitos, MPO, ADA, TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-17A ($p < 0,05$). Os compostos isolados inibiram a fosforilação de NF- κ B e p38 MAPK ($p < 0,05$). **Conclusão:** Estes estudos contribuem no campo da etnofarmacologia, e poderiam impactar em estratégias para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da diabetes ou de outras doenças inflamatórias que ameaçam a saúde pública mundial.

Palavras-chave: Plantas medicinais, estudo farmacológico, *Acmella ciliata*, compostos isolados, efeito anti-inflamatório, efeito anti-diabético, ensaios *in vivo* e *in vitro*, revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: New compounds for the treatment of inflammatory diseases, including diabetes, are very studied. Despite the existence of specific drugs they are often not effective enough or are very expensive. The pharmacological study of medicinal plants opens a way not only to scientifically substantiate their use in folk medicine, but also to obtain new phytomedicines or new compounds with pharmacological potential effect. For example, *Acmella ciliata* (H.B.K.) Cass is a herb from Asteraceae family and it is known as Jambú in northern Brazil, it is also widely used in folk medicine for the treatment of toothache, inflammation, superficial lesions, among others. However, there are just few scientific studies upon the pharmacology of this species. **General Objective:** To study the pharmacological action of crude extract, fractions and or compounds isolated from several plants used in folk medicine. **Specific Objectives:** 1) To carry out a systematic review of isolated plant compounds used in folk medicine with potential antidiabetic activities and 2) To study the *in vivo* anti-inflammatory effect of *Acmella ciliata* (H.B.K) Cass. **Methods:** In the systematic review, the articles were selected by search and analysis of the literature found in PUBMED/MEDLINE and SCOPUS databases, including just articles published in English, from 01/01/2005 to 12/31/2015, using the keywords: plant, isolated, compounds, antidiabetic, *in vitro* and *in vivo*. In the pharmacological study of *A ciliata*, aerial parts of the plant were macerated to obtain the crude hydroalcoholic extract (EB). The EB was lyophilized and partitioned under liquid-liquid extraction into: hexane (Hex), dichloromethane (CH₂Cl₂), ethyl acetate (AcOEt) and aqueous (Aq) fractions. The compounds were isolated from the Hex fraction by liquid chromatography under vacuum and column chromatography, and identified by mass spectrometry and NMR (1H, 13C, HSQC and HMBC). For the evaluation of the anti-inflammatory effect, Swiss albino mice were used. The pleurisy was induced by carrageenan and the following inflammatory parameters obtained from the pleural cavity lavage were evaluated: leukocytes, exudation, myeloperoxidase (MPO), adenosine deaminase (ADA) and proinflammatory cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-6 and IL-17A), as well as transcription factor NF- κ B and p38 protein of the MAPK pathways. Leukocytes were evaluated by automated equipment, exudation and enzymes by colorimetric tests and cytokines by Cytometric Bead Array (CBA). Total and phosphorylated p65 NF- κ B and p38 MAPK were analyzed by immunoenzymatic assay (ELISA). **Results:** In the systematic review study, most of the articles

used *in vitro* assays to analyze the antidiabetic activity of the compounds. *In vivo* models used genetically modified animals for diabetes or diabetic animals induced by streptozotocin (STZ), alloxan and/or high-fat-diet (HFD). *In vitro* models used the cell lines: 3T3-L1, L6, C2C12, HepG-2, H4IIE and investigated enzymes and receptors, including α -glycosidase, α -amylase, PTP1B, DPP-4, GLUT4, PPAR, AMPK, PKB, PI3K and IRS-1 to determine the anti-diabetic properties. The highlighted species with anti-diabetic action were: *Momordica charantia*, *Morus alba*, *Tinospora crispa* and *Pongamia pinnata* and the main compounds were: quercetin, oleanolic acid, kaempferol, ursolic acid, rutin, β -sitosterol, and mangiferin. In the study upon the anti-inflammatory action of *A. ciliata*, the EB (100-200 mg/kg), Hex (50-100 mg/kg) and Aq (100 mg/kg) fractions, and AC1 (10 mg/kg) AC2 (20 mg/kg) and AC3 (10 mg/kg) compounds inhibited leukocytes, MPO, ADA, TNF- α , IFN- γ , IL-6 and IL-17A ($p < 0.05$). The isolated compounds inhibited the phosphorylation of NF- κ B and p38 MAPK ($p < 0.05$). **Conclusion:** These studies contribute in the field of ethnopharmacology, and could impact on strategies for the development of new drugs for the treatment of diabetes or other inflammatory diseases that threaten global public health.

Keywords: Medicinal plants, pharmacological study, *Acmella ciliata*, isolated compounds, anti-inflammatory effect, anti-diabetic effect, *in vivo* and *in vitro* assays, systematic review.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos obtidos nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período entre 01/01/2005 e 31/12/2015.46
- Figura 2. Percentual de frequência das famílias botânicas mais utilizadas para obtenção de compostos com atividade antidiabética. 155
- Figura 3. Percentual de frequência das espécies mais utilizadas para obtenção de compostos com atividade antidiabética. 156
- Figura 4. Percentual de frequência do material vegetal utilizado para a extração e o isolamento de compostos com atividade antidiabética. .. 157
- Figura 5. Percentual de frequência das espécies de animais (A), tipo de indução e linhagens utilizadas (B) em modelos *in vivo* de diabetes.... 161
- Figura 6. Percentual de parâmetros mais frequentemente utilizados para avaliar a ação antidiabética em modelos *in vivo*. 162
- Figura 7. Percentual de enzimas, células e parâmetros mais frequentemente utilizados para avaliar ação antidiabética em modelos *in vitro*. 165
- Figura 8. Estrutura química dos compostos estudados com maior frequência. 167
- Figura 9. Resumo gráfico da revisão sistemática sobre compostos isolados de plantas com ação antidiabética. 176
- Figura 10. *Acmella ciliata* (H.B.K) Cass..... 181
- Figura 11. Extração líquido-líquido do extrato bruto hidroetanólico de *Acmella ciliata*. 196
- Figura 12. Fracionamento da fração hexano e obtenção das alcמידas da espécie *Acmella ciliata*. 197
- Figura 13. Esquema para a obtenção do lavado pleural para determinação de leucócitos e da exsudação no modelo experimental da pleurisia induzida pela carragenina. 201

Figura 14. Esquema para a obtenção do lavado pleural e do tecido pulmonar para determinação de MPO, ADA, citocinas (lavado), NF- κ B e MAPKs (pulmões) no modelo experimental da pleurisia induzida pela carragenina.....	202
Figura 15. Cromatograma íon de pico base (BPI) do extrato bruto de <i>Acmella ciliata</i> obtido a partir da análise por UPLC-ESI-MS no modo de ionização positivo.....	208
Figura 16. Estrutura química dos compostos isolados da fração hexânica obtida a partir do extrato bruto hidroetanólico de <i>Acmella ciliata</i>	209
Figura 17. Efeito o extrato bruto da <i>Acmella ciliata</i> sobre as concentrações de leucócitos totais e neutrófilos.	211
Figura 18. Efeito da fração hexano da <i>Acmella ciliata</i> sobre as concentrações de leucócitos totais e neutrófilos.	212
Figura 19. Efeito da fração aquosa de <i>Acmella ciliata</i> sobre a concentração de leucócitos totais e neutrófilos.	213
Figura 20. Efeito do composto espilantol isolado de <i>Acmella ciliata</i> (AC1) sobre a concentração de leucócitos totais e neutrófilos.	214
Figura 21. Efeito do composto 2,3-epoxi-N-feniletilamida-6,8-nonodiinamida isolado de <i>Acmella ciliata</i> (AC2) sobre a concentração de leucócitos totais, neutrófilos e exsudação.	215
Figura 22. Efeito do composto (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida isolado de <i>Acmella ciliata</i> (AC3) sobre a concentração de leucócitos totais e neutrófilos.	216
Figura 23. Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados de <i>Acmella ciliata</i> sobre a concentração da enzima mieloperoxidase.	219
Figura 24. Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados de <i>Acmella ciliata</i> sobre a concentração da adenosina desaminase.	220
Figura 25. Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados de <i>Acmella ciliata</i> sobre a concentração de citocinas pró-inflamatórias.	223

Figura 26. Efeito dos compostos isolados de *Acmella ciliata* sobre as concentrações das proteínas p-65 do NF- κ B e da p38 MAPK fosforiladas..... 225

Figura 27. Resumo gráfico do estudo experimental sobre o efeito anti-inflamatório de *Acmella ciliata* (HBK) Cass. em ensaios in vivo..... 229

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1. Classes e mecanismos de ação de fármacos antidiabéticos disponíveis na clínica para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2)..... 40
- Quadro 2. Critérios de inclusão e exclusão de artigos obtidos nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus entre 01/01/2005 e 31/12/2015... 45
- Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015. ... 47
- Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015. ... 81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Menores doses efetivas de extrato bruto, fração hexano, fração aquosa e compostos AC1, AC2 e AC3 obtidas da <i>Acmella ciliata</i> no estudo curva-dose resposta na pleurisia induzida pela carragenina em camundongos.....	217
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

11 β -HSD1	11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1
3T3-L1	Linhagem de pré-adipócitos de camundongo
AC1	Espilantol
AC2	2,3-epoxi-N-feniletilamida-6,8-nonodiinamida
AC3	(2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida
ACC	Acetil-CoA carboxilase
AcOEt	Acetato de etila
ADA	Adenosina deanimase
AGE	Produtos finais de glicação avançada
Akt	Sinônimo de PKB
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
AMPK	Proteína quinase ativadora de AMP
AP-1	Ativador proteico-1
aP2	Proteína aP2
Aq	Aquosa
AST	Aspartato aminotransferase
BUN	Nitrogênio uréico sanguíneo
C/EBP α	Proteína CCAAT- <i>enhancer-binding</i>
C2C12	Linhagem de mioblasto de camundongo
C57BL/6	Camundongo C57 black 6
CAT	Catalase
CBA	<i>Cytometric beads array</i>
CCD	Cromatografia em camada delgada
Cg	Carragenina
CHO/IR	Célula de ovário de hamster que expressa receptor de insulina humana
CLV	Cromatografia líquido à vácuo
COX-2	Enzima ciclooxigenase 2
CPT	Carnitina pantoiltransferase
CRP	Proteína C reativa
CT	Colesterol total
DAMPs	Padrão molecular associado à danos
db/db	Camundongo obeso receptores de leptina deficiente
DDY	Camundongo <i>Deutschland, Denken, and Yoken</i>
Dex	Dexametasona
DGAT	Diacilglicerol O-acetiltransferase
DM	Diabetes mellitus
DMSO	Dimetilsulfóxido

DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DPP-4	Dipeptidil Peptidase 4
EB	Extrato bruto de <i>A. ciliata</i>
ERK	Quinase reguladora extracelular
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESI	Ionização por <i>electrospray</i>
EtOH	Etanol
FAS	Ácido graxo sintase
FBPase	Frutose-1,6-bifosfatase
FFA	Ácidos graxos livres
FL83B	Linhagem de hepatócitos de camundongos
G6Pase	Glicose-6-fosfatase
G6PDH	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GAD	Ácido glutâmico descarboxilase
GGT	Gama glutamil transferase
GK	Glicoquinase
GK rats	ratos Goto-Kakizaki
GLP-1	Peptídeo 1 tipo Glucagon
GLUT	Transportador de glicose
GPx	Glutathione peroxidase
GR	Receptor de glucagon
GSH	Glutathione reduzida
GSK-3 β	Glicogênio sintase quinase 3 beta
H4IIE	Linhagem celular de hepatoma de rato
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HDL-c	Lipoproteínas de alta densidade
HepG2	Linhagem celular de carcinoma hepático humano
Hex	Hexano
HFD	Dieta rica em gorduras
HFrD	Dieta rica em frutose
HK	Hexoquinase
HLA	Antígeno leucocitário humano
HMBC	Correlação heteronuclear de múltiplas ligações
HMGA1	Proteínas do grupo de alta mobilidade gancho AT-1
Hsp27	Proteína de choque térmico 27
HSQC	Correlação quântica heteronuclear single
i.p.	Via intraperitoneal
i.pl.	Injeção intrapleural
i.v.	Via intravenosa

ICAM-1	Molécula de adesão intracelular 1
ICR	Camundongo do Institute of Cancer Research
IFN- γ	Interferon γ
IKK	Complexo I κ B quinase
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintase induzida
IR	Receptor de insulina
IRS-1	Substrato 1 do receptor de insulina
I κ B	Proteína inibitória de kappa B
JNK	Quinase c-Jun N-terminal
	Camundongo amarelo glicose intolerante e insulina resistente
KKAy	
L6	Linhagem de mioblasto de rato
LDH	Lactato desidrogenase
LDL-c	Lipoproteínas de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos 1
MDA	Malonildialdeído
MMCs	Células mesangiais de camundongos
MPO	Mieloperoxidase
NAD	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NETs	Armadilhas extracelulares de neutrófilos
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear kappa-B
NK	Célula <i>natural killer</i>
NO	Óxido nítrico
NOD	Camundongo diabético tipo-1 não obeso
NOS	Óxido nítrico sintase
NTD	Nicotinamida
OBIR	Camundongo obeso resistente à insulina
PAI1	Inibidor do ativador de plasminogenio 1
PAMPs	Padrão molecular associado à patógenos
PBS	Tampão fosfato-salina
PDA	Arranjo de diodos
PDK1	Piruvato desidrogenase quinase 1
PEPCK	Fosfoenolpiruvato carboxiquinase
PGA	Produtos de glicação avançada
PI3K	Fofatidilinositol-3 quinase
PK	Proteína quinase
PMNs	Polimorfonucleares
PPAR	Receptor ativado por proliferador de peroxissoma alfa

PRRs	Receptores reconhecedores de padrões
PTP1B	Proteína tirosina fosfatase 1B
rhAR	Aldose redutase recombinante humana
RLAR	Aldose reductase de cornea de rato
RMN	Ressonância magnética nuclear
SCD1	Estearoil-CoA desaturase
SD	Ratos Sprague-Dawley
SGLT	Co-transportador de glicose dependente de sódio
SOCS	Supressor de sinalização de Citocinas
SOD	Superóxido dismutase
SREBP	Proteína de Ligação a Elemento Regulador de Esterol
STZ	Estreptozotocina
T.A.	Tratamento agudo
TG	Triglicerídeos
TGF- β	Fator transformador de crescimento beta
Th	Linfócito T <i>helper</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TTGip	Teste de tolerância à glicose intraperitoneal
TTIip	Teste de tolerância à insulina intraperitoneal
TTOG	Teste de tolerância oral à glicose
TTOS	Teste de tolerância oral à sucrose
UPLC	Cromatografia líquida de ultra eficiência
v.o.	Via oral
VCAM-1	Proteína de adesão celular vascular 1
VLDL-c	Lipoproteínas de baixa densidade
WAT	Tecido adiposo amarelo
ZnT8	Transportador de zinco 8.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	31
2 CAPÍTULO 1 - REVISÃO SISTEMÁTICA DE COMPOSTOS ISOLADOS DE PLANTAS COM ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA UTILIZANDO-SE MODELOS <i>IN VIVO</i> E <i>IN VITRO</i>.	37
2.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	37
2.2 OBJETIVOS	43
2.3 METODOLOGIA	45
2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	153
2.4.1 Famílias, espécies e material vegetal mais frequentes.....	153
2.4.2 Modelos <i>in vivo</i>	158
2.4.3 Modelos <i>in vitro</i>	163
2.4.4 Compostos antidiabéticos isolados de plantas	166
2.5 CONCLUSÃO	175
3 CAPÍTULO 2 - EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DE <i>Acmella ciliata</i> (H.B.K) Cassini UTILIZANDO-SE O MODELO DE INFLAMAÇÃO NEUTROFÍLICA, INDUZIDA POR CARRAGENINA, EM CAMUNDONGOS.....	179
3.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	179
3.1.1 Família Asteraceae	179
3.1.2 Gênero <i>Acmella</i>	179
3.1.3 <i>Acmella ciliata</i>	180
3.1.4 Processo inflamatório.....	182
3.2 HIPÓTESES.....	191
3.3 OBJETIVOS	193
3.3.1 Objetivo Geral	193
3.3.2 Objetivos específicos	193

3.4 METODOLOGIA	195
3.4.1 Material vegetal.....	195
3.4.2. Experimentos <i>in vivo</i>	199
3.4.3 Protocolo experimental.....	200
3.4.4 Técnicas utilizadas para a avaliação <i>in vivo</i> do efeito anti-inflamatório do extrato bruto, frações e dos compostos isolados..	202
3.4.5 Análise estatística	206
3.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	207
3.5.1 Análise fitoquímica	207
3.5.2 Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados de <i>A. ciliata</i> sobre a migração de leucócitos e exsudação.	210
3.5.3 Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados da <i>A. ciliata</i> nas concentrações da mieloperoxidase e da adenosina deaminase.	218
3.5.4 Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados da <i>A. ciliata</i> na concentração de citocinas.....	221
3.5.5 Efeito dos compostos isolados da <i>A. ciliata</i> sobre as concentrações de NF- κ B e p38 MAPK total e fosforilada.	224
3.6 CONCLUSÃO	229
4 CONCLUSÃO GERAL.....	233
REFERÊNCIAS.....	235
ANEXO A. Protocolos de Pesquisa Aprovado pelo Comitê de Ética	291
ANEXO B. Artigo publicado: “Isolated Compounds from Natural Products with Potential Antidiabetic Activity – A Systematic Review	295

**ANEXO C. Artigo Submetido: Effect of *Acmella ciliata* (H.B.K)
Cass. (Jambu), a Brazilian spice, upon inflammatory process
induced by carrageenan, in mice..... 297**

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história da humanidade, produtos naturais, como as plantas, foram utilizados para fins medicinais e ainda hoje continuam a ter um papel essencial nos cuidados à saúde sendo o uso de plantas extensivamente documentado em diversas culturas (CRAGG; NEWMAN, 2013; NEWMAN; CRAGG, 2016; DUTRA et al., 2016).

Do século passado aos dias atuais, as plantas tem sido uma das principais fontes de compostos químicos, contribuindo para a descoberta de novos fármacos. Novos medicamentos derivados de produtos naturais ou sinteticamente modificados foram desenvolvidos com sucesso para o uso clínico (CRAGG; NEWMAN, 2013; NEWMAN; CRAGG, 2016; DUTRA et al., 2016).

Alguns produtos naturais entre tantos exemplos relevantes são: a quelina derivada da espécie *Ammi visnaga*, pela qual foi desenvolvido o medicamento cromoglicato dissódico, um estabilizador da membrana de mastócitos utilizado antigamente no tratamento da asma; a galegina obtida da *Galega officinalis* que foi modelo para a síntese da metformina e outras bisguanidas utilizadas no tratamento da diabetes; a papaverina provinda da *Papaver somniferum* pela qual foi desenvolvido o medicamento verapamil utilizado no tratamento da hipertensão, além de ter sido fonte para o desenvolvimento de analgésicos como a morfina e a codeína; e o Taxol[®], isolado da *Taxus brevifolia* que causou um impacto importante na terapia contra o câncer (BUTTERWECK; NAHRSTEDT, 2012; NEWMAN; CRAGG, 2016).

Atualmente, quase 40% das novas moléculas aprovadas pela agência regulatória americana *Food and Drug Administration* (FDA) é oriunda ou derivada de compostos obtidos a partir de produtos naturais (PATRIDGE et al., 2016). Apesar do número e da relevância de moléculas obtidas de produtos naturais como protótipo para um novo fármaco, o potencial ainda é muito pouco explorado, visto a imensurável biodiversidade existente na fauna e flora mundial, especialmente de plantas superiores das quais estima-se haver entre 250 a 500 mil espécies com cerca de 10 mil espécies de plantas sendo utilizadas na medicina popular em diferentes culturas do mundo (BUTTERWECK; NAHRSTEDT, 2012).

Muitas plantas medicinais tem sido objeto de estudos na área da química e da farmacologia utilizando-se modelos experimentais tanto *in vitro* como *in vivo* com o intuito de fundamentar cientificamente o uso na medicina popular, mas também na tentativa de obter-se novos medicamentos fitoterápicos ou novas moléculas com potencial efeito

farmacológico (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015; DUTRA et al., 2016).

Apesar do crescente número de artigos científicos publicados que reportam a atividade biológica de extratos e de compostos obtidos de produtos naturais, especialmente de plantas, isto não necessariamente reflete no aumento da quantidade de novos fármacos sendo estudados além da fase pré-clínica, gerando uma sensação de ineficiência nesse campo de estudo. Em realidade, a maioria dos estudos publicados sobre a atividade biológica de produtos naturais não ultrapassam além dos estudos em modelos experimentais *in vitro* (BUTTERWECK; NAHRSTEDT, 2012).

Os estudos *in vitro* são indispensáveis na triagem de novas moléculas, bem como na definição dos mecanismos de ação de um composto. Estes deveriam ser encaminhados para os estudos *in vivo*, para que se possa avaliar a ação da molécula num sistema fisiopatológico, considerando-se a individualidade, o metabolismo, a farmacocinética e os possíveis efeitos tóxicos que a molécula possa promover em um organismo vivo complexo. Ainda, este estudo deve seguir os critérios da fase pré-clínica de forma que as moléculas promissoras possam ser testadas em estudos clínicos envolvendo todas as fases destes estudos (BUTTERWECK; NAHRSTEDT, 2012).

Com o intuito de organizar e filtrar os diversos estudos sobre a atividade farmacológica de produtos naturais, de forma que plantas e moléculas promissoras sejam melhor visualizadas dentre tantos artigos publicados, e que possam ser melhor estudadas, discute-se a importância da realização de revisões sobre as ações biológicas específicas de espécies e de compostos com potencial efeito farmacológico (ALBUQUERQUE; MEDEIROS, 2012; SHARMA; GUPTA, 2015; GAGLIOTTI VIGIL DE MELLO; FRODE, 2018; MUNHOZ; FRODE, 2018).

Estas revisões, se feitas de forma sistemática, podem nortear o pesquisador tanto para o desenvolvimento de novos estudos em modelos *in vitro* e/ou *in vivo* afim de complementar os dados já publicados na literatura quanto para enfatizar plantas ou compostos com maior potencial farmacológico.

Nesta linha de raciocínio, insere-se a proposta do presente trabalho, no qual pretende-se: 1) Realizar uma revisão sistemática de compostos isolados de plantas utilizadas na medicina popular com potencial efeito antidiabético, afim de promover uma visão geral sobre as principais plantas e compostos isolados, bem como os principais métodos utilizados e parâmetros analisados, com o intuito de ajudar

pesquisadores interessados neste campo da etnofarmacologia e 2) Verificar a hipótese da ação anti-inflamatória *in vivo* da espécie *Acmella ciliata* (H.B.K) CASS, uma planta nativa do Brasil, utilizada na medicina popular no mundo como anestésico e anti-inflamatório.

Desta forma, esse estudo será apresentado em dois capítulos, o primeiro que tratará da revisão sistemática de compostos isolados de plantas com potencial atividade antidiabética e o segundo que trata do estudo da ação anti-inflamatória da planta *A. ciliata* no modelo da pleurisia induzida pela carragenina em camundongos.

CAPÍTULO 1

2 CAPÍTULO 1 - REVISÃO SISTEMÁTICA DE COMPOSTOS ISOLADOS DE PLANTAS COM ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA UTILIZANDO-SE MODELOS *IN VIVO* E *IN VITRO*.

2.1 REVISÃO DA LITERATURA

O termo diabetes, postulado por Araeteus (séc. II E.C.), é derivado da antiga palavra grega *diabainen* que significa “passar através”, para exprimir a condição de poliúria presente como um dos principais sintomas da doença. Apenas no século XVII E.C. incluiu-se o termo *mellitus* que significa “doce”, relacionado ao fato de que a urina de pacientes com diabetes mellitus (DM) contém quantidade significativa de açúcar, diferenciando-se assim a condição da diabetes insipidus (ZACCARDI et al., 2016).

A origem da patogênese da diabetes mellitus (DM) começou a ser esclarecida apenas em 1889, quando Minkowski e Von Mering observaram que cães pancreatomizados desenvolviam sintomas da doença, e portanto pela primeira vez associando a DM a um órgão específico. A partir disso, em 1910, Sharpey e Schafer observaram que pessoas com diabetes eram deficientes numa substância produzida pelas ilhotas pancreáticas (ilhotas de Langerhans) a qual denominaram de “insulina”, esses estudos permitiram o isolamento da insulina por Banting, Best e Collip em 1921 e posteriormente o início de sua aplicação clínica (ZACCARDI et al., 2016).

Atualmente, o conhecimento sobre as bases fisiopatológicas da DM está bem estudado conhecendo-se as bases moleculares dos diferentes tipos de diabetes, que se distinguem de acordo com suas diferentes etiologias. A DM pode ser classificada clinicamente em: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus gestacional, diabetes mellitus monogênica, diabetes mellitus induzida por agentes químicos ou fármacos e doenças exócrinas do pâncreas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

A DM1 é atualmente classificada como uma doença autoimune mediada por linfócitos T envolvendo especificamente a destruição das células β pancreáticas, o que por fim acarreta na absoluta deficiência na produção de insulina. A doença, que perfaz 5 a 10% dos casos de diabetes, possui fator genético associado ao antígeno leucocitário humano (HLA) nos alelos DQA e DQB, além de ser possivelmente desencadeada por algum fator ambiental indutor de respostas autoimunes como o vírus Cocksackie (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015; ATKINSON et al., 2015).

Os marcadores autoimunes incluem um ou mais dos seguintes autoanticorpos: autoanticorpos para as ilhotas pancreáticas, para insulina, para ácido glutâmico descarboxilase (GAD), para tirosina fosfatase IA-2 e IA-2 β e para o transportador de zinco 8 (ZnT8) (ATKINSON et al., 2015; DREXHAGE et al., 2016).

Quando 85 a 90% das células β pancreáticas são comprometidas aparecem os sintomas da doença, o que progressivamente acarreta a total falência na produção de insulina pelo pâncreas. Evidências apontam também que o DM1 costuma ser mais severo quando se desenvolve em pacientes na faixa entre 0 e 14 anos, se comparado à faixa etária entre 15 e 39 anos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015; ATKINSON et al., 2015).

Diferentemente, o DM2 ocorre pela progressiva deficiência na secreção da insulina pelas células β -pancreáticas associada à resistência à insulina em tecidos sensíveis como hepático, muscular e adiposo, promovendo concentrações elevadas de glicose sanguínea. Isto porque o metabolismo da glicose ocorre a partir de um mecanismo de feedback entre as células β pancreáticas e os tecidos sensíveis à insulina, ou seja, a resistência à insulina caracterizada pela diminuição da captura de glicose nos tecidos muscular e adiposo provém o acúmulo de glicose no sangue e também aumento da produção de glicose pelo fígado, o que ao longo do tempo acarretará em disfunção das células β -pancreáticas (CHEN; MAGLIANO; ZIMMET, 2011; ZHENG; LEY; HU, 2017).

A resistência à insulina característica do DM2 está associada a fatores como por exemplo: envelhecimento, predisposição genética, epigenética, urbanização, falta de atividade física, dietas ricas em açúcares e gorduras, alto consumo de álcool e tabaco e demais características de estilo de vida que acarretam em sobrepeso e obesidade (ZHENG; LEY; HU, 2017).

A obesidade, especialmente no acúmulo de gordura visceral, aumenta a chance do desenvolvimento da síndrome metabólica, que é uma doença caracterizada por resistência à insulina e hiperglicemia, além de dislipidemia e hipertensão. Outra característica observada no desenvolvimento de DM2 associada à obesidade e síndrome metabólica é o surgimento de um processo inflamatório de baixo grau, porém crônico, caracterizado pelo aumento de marcadores da inflamação como, por exemplo, citocinas pró-inflamatórias: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-1 β e IL-6 (ESSER et al. 2014).

Os números relativos à prevalência de DM são alarmantes; estima-se que em 2017 451 milhões de pessoas no mundo tinham diabetes, sendo a DM2 relativa a cerca de 90% dos casos, e 5 milhões de

mortes foram associadas à doença. Adiciona-se que o custo global da DM em 2017 foi estimado em 850 bilhões de dólares. A estimativa para 2045 é que este número aumentará para 693 milhões de diabéticos em todo o mundo, com o maior aumento ocorrendo em países de baixa e média renda (CHEN; MAGLIANO; ZIMMET, 2011; CHO et al., 2018).

O aumento na prevalência da DM2 tem estimulado o desenvolvimento de diversas novas abordagens para tratar a hiperglicemia com o intuito de manter as concentrações de glicose o mais próximo dos valores de referência e para prevenir o desenvolvimento de comorbidades. Até o momento, diversos medicamentos de diversas classes e mecanismos de ação estão disponíveis na terapêutica da diabetes, seja administrado por via oral, incluindo as biguanidas, sulfonilureias, meglitinidas, agonistas do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PPAR- γ) (glitazonas), inibidores da α -Glicosidase, inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), inibidores de co-transportador de glicose dependente de sódio 2 (SGLT2), agonistas de dopamina, ou por via oral, incluindo agonistas de peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1), análogos da amilina, e da insulina (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014; INZUCCHI et al., 2015; CHAUDHURY et al., 2017) (Quadro 1).

Quadro 1. Classes e mecanismos de ação de fármacos antidiabéticos disponíveis na clínica para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Classe dos Fármacos	Mecanismo de Ação	Tipo
Biguanidas	↑ Atividade de AMPK, ↓ Produção de glicose hepática	DM2
Sulfonilureias	↓ Canais de K ⁺ em células β, ↑ Secreção de insulina	DM2
Meglitinidas	↓ Canais de K ⁺ em células β, ↑ Secreção de insulina	DM2
Agonistas PPAR-γ (glitazonas)	↑ Atividade de PPAR-γ, ↑ Sensibilidade à insulina	DM2
Inibidores de α-Glicosidase	Inibição da α-Glicosidase, ↓ Absorção/digestão de carboidratos	DM2
Inibidores de DPP-4	Inibição da DPP-4, ↑ GLP-1, ↑ Insulina, ↓ Glucagon	DM2
Inibidores de SGLT2	Inibição de SGLT2, ↓ Reabsorção de glicose nos rins	DM2
Agonistas de Dopamina-2	↑ Receptores dopaminérgicos, ↑ Sensibilidade à insulina, Modula a regulação hipotalâmica do metabolismo	DM2
Agonistas de GLP-1	↑ Atividade de GLP-1, ↑ Secreção de insulina, ↓ Secreção de glucagon, ↓ Esvaziamento gástrico, ↑ Saciedade	DM2
Análogos da Amilina	↑ Atividade de receptores da amilina, ↓ Secreção de glucagon, ↓ Esvaziamento gástrico, ↑ Saciedade	DM2
Insulina e análogos	↑ Receptores de insulina, ↑ Glicose disponível, ↓ Glicose hepática	DM1, DM2

AMPK: Quinase ativada por AMP, **DPP-4:** Dipeptidil Peptidase 4, **GLP-1:** Peptídeo tipo 1 do Glucagon, **PPAR-γ:** Receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama, **SGLT2:** Co-transportador 2 de sódio/glicose, **DM1:** Diabetes mellitus tipo 1, **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2. Os símbolos representam: ↑ Aumenta, ↓ Diminui.

Apesar do número de fármacos disponíveis para o controle da hiperglicemia e complicações do diabetes, a pesquisa em busca de novos fármacos que poderiam ser eficazes no tratamento do diabetes é importante, não só considerando a possibilidade de fármacos que atuam em novos alvos terapêuticos, como particularmente nos casos em que os fármacos disponíveis não têm sido suficientemente efetivos, considerando as variantes genéticas na população e as perspectivas na medicina personalizada (KLEINBERGER; POLLIN, 2015).

Considerando-se a inestimável biodiversidade e o incontável número de metabólitos secundários, plantas, animais, fungos, micro-organismos e outras fontes naturais têm sido uma rica fonte na pesquisa de novos fármacos (DAVID; WOLFENDER; DIAS, 2015; NEWMAN; CRAGG, 2016). Por exemplo, a síntese da metformina, bem como os fármacos da classe das biguanidinas, foram obtidos a partir do composto galegina isolado da espécie vegetal *Galega officinalis* L. (Fabaceae), e é atualmente um dos fármacos mais utilizados no tratamento da DM2 no mundo (CRAGG; NEWMAN, 2013; TURNER et al., 2014).

Atualmente, a identificação de plantas utilizadas em diferentes sistemas da medicina tradicional (etnomedicina), particularmente na forma de chás (infusões), ao redor do mundo, é uma importante ferramenta para os estudos bioguiados, isolamento e identificação de novos compostos que demonstram propriedades farmacológicas a nível pré-clínico em uma diversidade de modelos de diabetes tanto em ensaios *in vitro* e *in vivo* (SHARMA; GUPTA, 2015).

O crescente número de artigos publicados a cada ano demonstra o grande interesse e a importância dos produtos naturais para o descobrimento de novos fármacos, por outro lado, esta grande quantidade de artigos demanda dos pesquisadores uma análise mais criteriosa da literatura visto que muitas informações importantes sobre compostos e ações farmacológicas podem acabar diluindo-se em meio à toda literatura disponível atualmente nas bases de dados.

2.2 OBJETIVOS

Realizar uma revisão sistemática sobre compostos isolados de plantas que apresentam ação antidiabética em modelos de estudo pré-clínico *in vitro* e *in vivo* a partir da busca de artigos científicos publicados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período entre 01/01/2005 e 31/12/2015.

2.3 METODOLOGIA

Os dados para a presente revisão foram selecionados por busca nas bases de dados: PUBMED/MEDLINE e SCOPUS, na literatura publicada em inglês, no período de 01/01/2005 a 31/12/2015, utilizando-se como descritores: *plant, compounds, isolated, antidiabetic, in vitro, e in vivo*.

Na busca, selecionou-se primeiramente os artigos a partir dos títulos e seus resumos, para conseqüentemente obter os artigos na íntegra e selecionar os que se enquadraram nos critérios de inclusão desse estudo.

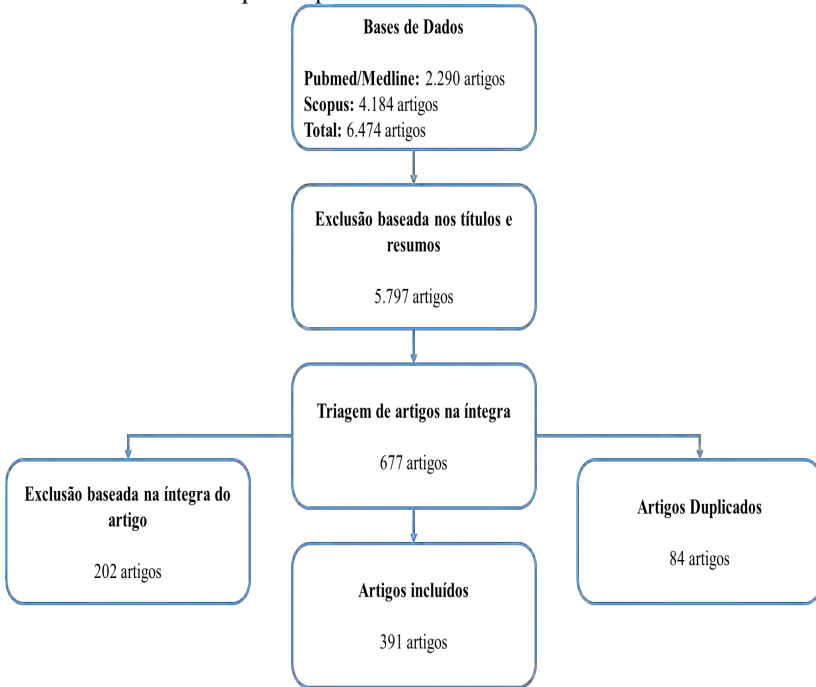
O critério para seleção dos artigos incluiu estudos com compostos isolados obtidos de espécies de plantas que foram avaliados quanto a sua ação antidiabética a partir de modelos experimentais *in vivo* e/ou *in vitro*. Os critérios de exclusão incluíram: títulos, resumos, e/ou manuscritos que não mencionavam ação antihiperглиcêmica/antidiabética, estudos com compostos de plantas obtidos comercialmente ou aqueles que incluíram apenas extratos, frações ou mistura de compostos, sem testar compostos isolados. Também não se incluíram os estudos *in vivo* que utilizaram animais não-diabéticos, ou aqueles que avaliaram apenas atividade antioxidante, ou ainda os que apenas reportavam atividade antiglicante ou o tratamento de comorbidades sem estar relacionada com ação antihiperглиcêmica (Quadro 2).

Quadro 2. Critérios de inclusão e exclusão de artigos obtidos nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus entre 01/01/2005 e 31/12/2015.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Base de dados Pubmed/Medline e Scopus	Revisões
Artigos originais	Compostos obtidos comercialmente
Publicação em inglês	Ação de extratos, frações ou misturas
Publicação entre 01/01/2005 a 31/12/2015	Uso de animais não diabéticos
Compostos isolados de plantas	Apenas ação antioxidante
Ação antidiabética	Apenas ação antiglicante
Modelos experimentais pré-clínicos <i>in vivo</i> e/ou <i>in vitro</i>	Tratamento de comorbidades sem apresentar ação antihiperглиcêmica

Neste estudo foram analisados 6.474 títulos, considerando-se todos os artigos, baseado nos termos da busca. Utilizando-se os critérios de exclusão, primeiramente selecionaram-se 677 potenciais artigos de acordo com os títulos e posteriormente os resumos. Desses, selecionaram-se 391 artigos originais, excluindo-se duplicatas, que estavam de acordo com todos os aspectos dos critérios de inclusão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos obtidos nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período entre 01/01/2005 e 31/12/2015.



Os dados obtidos foram analisados através da criação de dois quadros que resumiram as informações relevantes de cada artigo selecionado. Os artigos foram divididos em dois grupos que corresponderam a dois quadros: um grupo considerando-se os estudos *in vivo* (Quadro 3) e outro grupo considerando-se os estudos *in vitro* (Quadro 4). Alguns artigos apresentaram tanto estudos *in vitro* quanto estudos *in vivo* e foram inseridos em ambos os quadros. As informações contidas nos quadros 3 e 4 foram organizadas de forma que se pudesse aplicar uma análise estatística descritiva adequada.

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015.

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Asclepias marmelos</i> (Rutaceae)	Folhas	Asgelina	v.o./T.A	Ratos SD	STZ (45 mg/kg)	Sangue	TTOG	↓ TTOG	(NARENDER et al., 2007)
<i>Aloe barbadensis</i> (Liliaceae)	Gel das folhas	Cicloartanol 24-Metileno-cicloartanol Lofenol 24-Metil-lofenol 24-Etil-lofenol	v.o./35 dias	Camundongos BKS.Cg-m+/+L.eprdb/J db/db	Não aplicado	Sangue	Glicose HbA1c Peso	↓ Glicose ↓ HbA1c ↓ Peso	(TANAKA et al., 2006)
<i>Anchogyphis paniculata</i> (Acanthaceae)	Planta inteira	Decot-andrografolida	v.o./T.A, e 15 dias	Ratos SD Camundongos db/db	STZ (60 mg/kg)	Sangue	Glicose TTOG Insulina TG HDL-c LDL-c TC	↓ Glicose ↓ TTOG ↓ Insulina ↓ TG ↑ HDL-c ↓ LDL-c TC	(ARHA et al., 2015)
<i>Angelica gigas</i> (Apiaceae)	Planta inteira	Decurina	v.o./7 semanas	camundongos C57BL/6J	HFD	Soro Fígado Adipócitos	TTOG TC TG AST ALT Leptina Resistina IL-6 MCP-1 Tamanho dos adipócitos Peso	↓ TTOG ↓ TC ↓ TG ↓ Leptina ↓ Resistina ↓ IL-6 ↓ MCP-1 ↓ Tamanho dos adipócitos ↓ Peso	(HWANG et al., 2012)
<i>Areca crinita</i> (Malvaceae)	Partes aéreas	Acacetina Diosmetina	v.o./T.A	Camundongos ICR	NTD (50 mg/kg) + STZ (130 mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(TUAREZ-REYES et al., 2015)
<i>Aralia zambarensis</i> (Araliaceae)	Casca da raiz	Chikusetsu japonina IVa	v.o./4 semanas	Ratos Wistar	NTD (120 mg/kg) + STZ (50 mg/kg)	Sangue Soro	TTOG Glicose TG LDL-c HDL-c	↓ TTOG ↓ Glicose ↓ TG ↓ LDL-c ↑ HDL-c	(LI et al., 2015c)
<i>Aristolochia chilensis</i> (Elaeocarpaceae)	Frutas	Delfinsina 3-sambabioside-5-glicosida	v.o./T.A	Camundongos C57BL/6J	HFD	Sangue	TTOG	↓ TTOG	(ROJO et al., 2012)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Familia)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Artemisia ludoviciana</i> (Asteraceae)	Partes aéreas	Eupatilina Arglantina	v.o./T.A.	Camundongos ICR	NID (50 mg/kg) + STZ (120 mg/kg)	Sangue Plasma Fígado Pâncreas	Glicose Canais reguladores de ions Ca ²⁺ and K ⁺	↓ Glicose ↓ Arglantina bloqueou canais K ⁺ -ATP Eupatilin modula Ca ²⁺ intracelular	(ANAYA-EUGENIO et al., 2014)
<i>Artemisia princeps</i> (Asteraceae)	Partes aéreas	Eupatilina	v.o./6 semanas	Camundongos C57BL/6J- db/db	Não aplicado	Sangue Plasma Fígado Pâncreas	Glicose TTGip HbA1c Insulina Glucagon Adiponectina GK G6Pase PEPCK Glicogênio Peso	↓ Glicose ↓ TTGip ↓ HbA1c ↑ Insulina ↑ Glucagon ↑ Adiponectina ↑ GK ↓ G6Pase ↓ PEPCK ↑ Glicogênio	(KANG et al., 2008)
<i>Aspalathus linearis</i> (Fabaceae)	Planta inteira	Acido Z-2-(β-D-glucopiranosiloxi)-3-Fenilpropenoic	v.o./T.A. e 3 semanas	Ratos Wistar	STZ (36 mg/kg) HFD	Sangue Plasma Fígado Músculo	Glicose TTOG Insulina Glucagon GK GLUT1 GLUT2 GLUT4 IR IRS-1 IRS-2 PI3K PPARα SOCS1 SOCS3 GR	↓ Glicose ↓ TTOG ↑ GLUT1 ↑ GLUT2 ↑ IR ↑ PPARα ↑ SOCS3	(MULLER et al., 2013)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Aristolochia viminalis</i> (Bignoniaceae)	Folhas	Ácido β ,19 α -dihidroxiur- 12,20(21)-dieno-18-óico	v.o./12 dias	CD1 camundongos	STZ (65 mg/kg)	Plasma	Glicose TG TC VLDL-c LDL-c HDL-c	↓ Glicose ↓ TG ↑ TC ↓ VLDL-c ↓ LDL-c	(PEREZ GUTIERREZ et al., 2009)
<i>Astragalus membranaceus</i> (Fabaceae)	Raízes	Astragalosida II Isoastragalosida I	v.o./4 e 6 semanas	Camundongos C57BL/6J Camundongos C57BKS db/db	HFD	Soro Fígado Músculo sóleo	Glicose Resistência à insulina Adiponectina AMPK TG TC	↓ Glicose ↓ Resistência à insulina ↑ Adiponectina ↑ AMPK ↓ TG	(XU et al., 2009)
<i>Averrhoa carambola</i> (Oxalidaceae)	Folhas	Apigenina-6-C- O - α -L- ramnopiranosido- β -L- fucopiranosida	v.o./T.A.	Ratos Wistar	Alloxana (50 mg/kg)	Soro	Glicose Insulina	↓ Glicose ↑ Insulina	(CAZAPOLLI et al., 2009)
<i>Averrhoa carambola</i> (Oxalidaceae)	Raízes	(+)-Liontretinol 3 α - O - β -D- glicopiranosida	v.o./14 dias	Camundongos Kunming	STZ (120 mg/kg)	Sangue Soro Fêmur	Glicose Insulina Apoptose	↓ Glicose ↑ Insulina ↓ Apoptose	(WEN et al., 2013)
<i>Azorella composita</i> (Umbelliferae)	Planta inteira	Acido multiolico	ip./20 dias	Ratos SD	STZ (65 mg/kg)	Soro	Glicose Insulina	↑ Glicose ↑ Insulina	(FUENTES et al., 2005)
<i>Bacopa monnieri</i> (Scrophulariaceae)	Partes aéreas	Azorelanol Bacosina	v.o./T.A. e 10 dias	Ratos Wistar	Alloxana (150 mg/kg)	Sangue Fígado	Glicose TTOG Glicogênio GSH SOD CAT Peso	↓ Glicose ↑ TTOG ↑ Glicogênio ↑ GSH ↑ SOD ↑ CAT ↑ Peso	(GHOSH; MAITY; SINGH, 2011)
<i>Bergenia himalaica</i> (Saxifragaceae)	Partes aéreas	Bergenia Bergelina	v.o./T.A.	Ratos Wistar	NTD C30 mg/kg) + STZ (65 mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(SIDDIQUÍ et al., 2014)
<i>Brucea javanica</i> (Simaroubaceae)	Sementes	Bruceina D Bruceina E	ip./T.A.	Ratos SD	STZ (60 mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(NOORSHAHID A; WONG; CHOO, 2009)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (família)	Material	Compostos ativos	Vis./Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Cascapipia digyna</i> (Fabaceae)	Raízes	Beggenina	v.o./14 dias	Ratos Charles Foster	NTD (110 mg/kg) + STZ (65 mg/kg)	Sangue Soro Fígado	TTOG Glicose TG TC LDL-c HDL-c Glicogênio SOD CAT Peso	↑TTOG ↓Glicose ↓TG ↓TC ↓LDL-c ↑HDL-c ↑SOD ↑CAT ↑Peso	(KUMAR et al., 2011)
<i>Cascapipia pulcherrima</i> (Fabaceae)	Partes aéreas	3,6,7,4',5'-Pentametoxi-5,3'-dihidroxi flavona	v.o./8 semanas	Ratos Wistar	STZ (35 mg/kg)	Sangue Lentes	Glicose Aldose redutase Peso	↓Glicose ↓Aldose redutase ↑Peso	(KUMAR et al., 2015)
<i>Calamagula officinalis</i> (Lamiaceae)	Partes aéreas	Ácido Rosamarrino Ácido Caféico	v.o./14 dias	Ratos Wistar	Aloxana (150 mg/kg)	Soro	Glicose TG TC VLDL-c HDL-c LDL-c Peso	↓Glicose ↑TG ↑TC ↓VLDL-c ↑HDL-c ↓LDL-c ↑Peso	(SINGH, JHA, IRCHHAITA, 2012)
<i>Callitremon lanceolatus</i> (Myrtaceae)	Folhas	6,8-dimetil-5,7-dihidroxi 4'-metoxi flavona 5-hidroxi-8-(2-hidroxipropil-2-ii)-7-metoxi-6-metil-4'-metoxi flavona	v.o./15 dias	Ratos Wistar	STZ (60 mg/kg)	Sangue Pâncreas Fígado	Glicose Iltoras de Langerhans Hepatócitos	↓Glicose ↑Iltoras de Langerhans ↑Hepatócitos	(NAZREEN et al., 2011)
<i>Cacarea scutellera</i> (Flacourtiaceae)	Raízes	3-Hidroximetil-sitidol	v.o./45 dias	Ratos Wistar	STZ (40 mg/kg)	Soro Plasma Fígado Rins	Glicose Insulina HbA1c GK G6Pase FBPase G6PDH Glicogênio ALT AST ALP GGT Peso	↓Glicose ↑Insulina ↑HbA1c ↑GK ↓G6Pase ↑FBPase ↑G6PDH ↑Glicogênio ↓ALT ↓AST ↓ALP ↓GGT ↑Peso	(CHANDRAMO HAN; IGNACIUMTHU; PUGALENDI, 2008)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Lauraceae)	Cascas	Cinnamaldeído	v.o./45 dias	Ratos Wistar	STZ (60 mg/kg)	Plasma Sangue Fígado	Glicose Insulina TC TG AST ALT LDH ALP ACP HbA1c Glicogênio Peso	↓ Glicose ↓ Insulina ↑ HbA1c ↑ Glicogênio ↓ TC ↓ TG ↓ AST ↓ ALT ↓ LDH ↓ ALP ↓ ACP ↓ HbA1c ↓ Peso	(SUBASH BABU; PRABUSEENIVASAN; IGNACIUMTHU, 2007)
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Lauraceae)	Cascas da semente	Cinnamaldeído	v.o./6 semanas	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Sangue Soro Fígado Rins Músculo Pâncreas	Glicose HbA1c Insulina Glicogênio Translocação de GLUT4 Piruvato quinase PEPCK Peso	↓ Glicose ↓ HbA1c ↑ Insulina ↑ Glicogênio ↑ Translocação de GLUT4 ↑ Piruvato quinase ↑ PEPCK ↑ Peso	(ANAND et al., 2010)
<i>Cristum japonicum</i> (Asteraceae)	Não descrito	Pectolinarina 5,7-Dihidroxi-6,4'-dimetoxi flavona	v.o./3 semanas	Ratos SD	STZ (30 mg/kg) + HFD	Plasma Fígado	Glicose Insulina Leptina Adiponectina TC TG FBPase G6Pase G6PDH PFK Peso	↓ Glicose ↓ TC ↓ TG ↓ FBPase ↓ G6Pase ↓ G6PDH ↑ PFK ↑ Peso	(LIAO; CHEN; WU, 2010)
<i>Combretum molle</i> (Combretaceae)	Folhas	Ácido mólico glicosídeo	v.o./T.A.	Ratos Wistar	STZ (70 mg/kg)	Sangue Plasma	Glicose TTOG Insulina	↓ Glicose ↓ TTOG	(OJEWOLE; ADEVOLE, 2009)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Commiphora mukul</i> (Burseraceae)	Resina	Gugulsterona Z Gugulsterona E	v.o. 8 semanas	Ratos Wistar	HFD	Sangue Plasma Músculo Fígado Rins Tecido adiposo	Glicose ITOG Insulina TG TC HDL-c LDL-c VLDL-c G6Pase HK Glicogênio GK PEPCK PPARα PPARγ GLUT4 TNFα Aldose redutase	↓ Glicose ↓ ITOG ↓ Insulina ↓ TG ↓ TC ↑ HDL-c ↓ LDL-c ↓ VLDL-c ↓ G6Pase ↑ HK ↑ Glicogênio ↓ PEPCK ↑ PPARγ ↑ GLUT4 ↓ TNFα ↓ Aldose redutase	(SHARMA et al., 2009)
<i>Cornus officinalis</i> (Cornaceae)	Não descrito	Ácido ursólico	v.o.40 dias	Camundongos ICR	Aloxana (120 mg/kg)	Sangue	Glicose Aldose redutase	↓ Glicose	(GAO et al., 2008a)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via Tempo	Animais	Indução	Amostragem	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Cornus officinalis</i> (Cornaceae)	Fruitas	7-O-galloyl-D-sedobaphulose	v.o. 6 semanas	Camundongos C57BLKS/J db/db	Não aplicado	Soro Tecido adiposo	Glucose Insulina Peptideo-C TG TC VLDL-c LDL-C HDL-c FFA Resistina Leptina Adiponectina PPAR α PPAR γ SREBP-1 SREBP-2 TNF α IL-6 NF- κ B iNOS COX2 MCP-1 ICAM-1 PINK AP-1 TGF- β 1 Bax Bcl2 Cytochrome-C Survivin Caspase-3	Glucose Insulina Peptideo-C TG TC VLDL-c LDL-C HDL-c FFA Resistina Leptina Adiponectina PPAR α PPAR γ SREBP-1 SREBP-2 TNF α IL-6 NF- κ B iNOS COX2 MCP-1 ICAM-1 PINK AP-1 TGF- β 1 Bax Bcl2 Cytochrome-C Caspase-3	(PARK, TANAKA, YOKOZAWA, 2013b)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Familia)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Cornus officinalis</i> (Cornaceae)	Frutas	7-O-galloyl-D-sedoheptulose	v.o./6 semanas	Camundongos C57BL/6J db/db	Não aplicado	Pancreas	Glicose Insulina Peptídeo-C TG TC VLDL-c LDL-C HDL-c FFA Resistina Leptina Adiponectina PPAR α PPAR γ SREBP-1 SREBP-2 TNF α IL-6 NF- κ B iNOS COX2 MCP-1 ICAM-1 p-JNK AP-1 TGF- β 1 Bax Bcl2 Cytochrome-C Survivin Caspase-3	Glicose ↑ Insulin ↑ Peptídeo-C ↓ TG ↓ TC ↓ VLDL-c ↓ LDL-C ↑ HDL-c ↓ FFA ↓ Resistina ↓ Leptina ↑ Adiponectina ↑ PPAR α ↑ PPAR γ ↓ SREBP-1 ↓ SREBP-2 ↓ TNF α ↓ IL-6 ↓ NF- κ B ↓ iNOS ↓ COX2 ↓ MCP-1 ↓ ICAM-1 ↓ p-JNK ↓ AP-1 ↓ TGF- β 1 ↓ Bax ↑ Bcl2 ↓ Cytochrome-C ↓ Caspase-3	(PARK, TANAKA, YOKOZAWA, 2013a)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Corius speciosus</i> (Costaceae)	Rizomas	Eremantina	v.o./60 dias	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Plasma Fígado Músculo	Glicose Insulina HbA1c TG TC LDL-c HDL-c ALT AST LDH ALP ACP Glicogênio Proteínas Totais Peso	↓ Glicose ↑ Insulin ↓ HbA1c ↓ TG ↓ TC ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↓ ALT ↓ AST ↓ LDH ↓ ALP ↓ ACP ↑ Glycogen ↑ Proteínas Totais ↑ Peso	(ELIZA et al., 2009b)
<i>Corius speciosus</i> (Costaceae)	Raízes	Costunólida	v.o./30 dias	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Plasma Fígado Músculo	Glicose Insulina HbA1c TG TC LDL-c HDL-c ALT AST LDH ALP ACP Glicogênio Proteínas Totais Peso	↓ Glicose ↑ Insulina ↓ HbA1c ↓ TG ↓ TC ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↓ ALT ↓ AST ↓ LDH ↓ ALP ↓ ACP ↑ Glicogênio ↑ Proteínas Totais ↑ Peso	(ELIZA et al., 2009a)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	MATERIAL	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Cucurbita sp.</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	Trigonellina Ácido nicotínico	v.o./76 dias.	Ratos GK	Não aplicado	Sangue Soro	Glicose HbA1c TTOG Insulina TC Adiponectina TNF- α CPT FAS G6PDH G6Pase GK Peso	↓ Glicose ↓ OGTT ↓ HbA1c ↑ Insulina ↓ TC ↓ TNF- α ↓ FAS ↑ CPT ↓ G6PDH	(TOSHIMARI, SATO, IGARASHI, 2009)
<i>Curcuma xanthorrhiza</i> (Zingiberaceae)	Rizomas	Xantornizol	v.o./16 semanas	Camundongos C57BL/6	HFD	Sangue Soro Adipócitos Fígado	Glicose TTOG Insulina TC TG LDL-c HDL-c FFA ALT AST TNF- α IL-6 IL-1 β CRP Peso Gordura do epididímo	↓ Glicose ↓ Insulina ↓ TG ↓ FFA ↓ GGT ↓ GPT ↓ TNF- α ↓ IL-6 ↓ IL-1 β ↓ CRP ↓ Gordura do epididímo	(KIM et al., 2014)
<i>Dillenia indica</i> (Dilleniaceae)	Folhas	Quercetina β -Sitosterol Estigmasterol	v.o./T.A.	Camundongos	NTD (240 mg/kg) + STZ (100 mg/kg)	Sangue	Glicose epididímo	↓ Glicose	(KUMAR, KUMAR, PRAKASH, 2013)
<i>Dodecadenia grandiflora</i> (Lauraceae)	Folhas	Dodegranosida A Dodegranosida C Dodegranosida D	v.o./T.A.	Ratos SD	STZ (60 mg/kg)	Sangue	Glicose TTOS	↓ Glicose	(KUMAR et al., 2009)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Edgenorhiza garóveri</i> (Thymelaeaceae)	Flores	Tilirosida	v.o./T.A.	Camundongos Kunming	STZ (100 mg/kg)	Sangue	Glicose TTOS	↓ Glicose ↓ TTOS	(MA et al., 2015)
<i>Embeliza ribes</i> (Myrsinaceae)	Fruitas	Embelina	v.o./21 dias	Ratos Wistar	Aloxana (120 mg/kg)	Soro	Glicose TG TC VLDL-c Bilirubina Proteína total Albumina Creatinina LDH ALP Peso	↓ Glicose ↓ TG ↓ TC ↓ VLDL-c ↓ Bilirubina ↑ Proteína total ↑ Albumina ↑ Creatinina ↓ LDH ↓ ALP ↑ Peso	(MAHENDRAN; BADAMI, MAITHILI, 2011)
<i>Embeliza ribes</i> (Myrsinaceae)	Fruitas	Embelina	v.o./30 dias	Ratos Wistar	HFD STZ (40 mg/kg)	Sangue Plasma Soro Pâncreas	TTOG Glicose Insulina TC TG FFA SOD CAT Gpx PPAR γ PLK p-PKB GLUT1 GLUT4 Peso	↓ TTOG ↓ Glicose ↓ Insulina ↓ TC ↓ TG ↓ FFA ↓ SOD ↓ CAT ↓ Gpx ↑ PPAR γ ↑ PLK ↑ p-PKB ↑ GLUT4 ↓ Peso	(GANDHI et al., 2013)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Encicliemna littorale</i> (Gentianaceae)	Whole plant	Swertiamarina	v.o. 3 semanas	Ratos SD	STZ (45 mg/kg)	Sero Rins	Glicose TC Creatinina Urea ALT AST Consumo de água Dano glomerular	↓ Glicose ↓ TC ↓ Creatinina ↓ Urea ↓ GOT ↓ GPT ↓ Consumo de água ↓ Dano glomerular	(SONAWANE et al., 2010)
<i>Euryale ferox</i> (Nymphaeaceae)	Sementes	Ácido 2 β -Hidroxi-betulinico 3 β -caprilato	v.o. 45 dias	Ratos Wistar	STZ (60 mg/kg)	Sangue Plasma Sero Fígado	Glicose Insulina Hb1Ac TC VLDL-c LDL-c HDL-c TG HK G6Pase G6PDH FBPase Peso	↓ Glicose ↑ Insulina ↓ Hb1Ac ↓ TC ↓ VLDL-c ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↑ TG ↑ HK ↓ G6Pase ↑ G6PDH ↓ FBPase ↓ Peso	(AHMED et al., 2015)
<i>Eyeniaerdia planycarpa</i> (Leguminosae)	Folhas Galhos Cascas	Ácido 3-O-Acetiloleanóico	v.o. T.A.	Ratos Wistar	STZ (60mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(NARVAEZ-MASTACHE et al., 2006)
<i>Ficus deltoidea</i> (Moraceae)	Folhas	Vitexina Isovitexina	v.o. T.A.	Ratos SD	STZ (50mg/kg)	Sangue	TIOS	↓ TIOS	(CHOO et al., 2012)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Garcinia kola</i> (Clusiaceae)	Sementes	Coloreturon	v.o./3 semanas	Ratos Wistar	STZ (55 mg/kg)	Sangue Soro Urina	Glicose Hb1Ac ALT AST Creatinina Urea GGT Bilirrubina Urea ↓ α-Amilase ↑ Peso	↓ Glicose ↓ Hb1Ac ↓ ALT ↓ Creatinina ↓ Urea ↓ GGT ↓ α-Amilase ↑ Peso	(ADARAMOYE, 2013)
<i>Garcinia kola</i> (Clusiaceae)	Sementes	Coloreturon	v.o./7 dias	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Plasma	Glicose Insulina AST ALT IL-1β IL-6 TNF-α MCP-1 Peso	↓ Glicose ↑ Insulina ↓ AST ↓ ALT ↓ IL-1β ↓ IL-6 ↓ TNF-α ↓ MCP-1 ↑ Peso	(AYEPOLA et al., 2013)
<i>Gentiana olivieri</i> (Gentianaceae)	Partes aéreas	Isorientina	v.o./15 dias e 25 dias	Ratos SD	STZ (55 mg/kg)	Sangue	Glicose TC TG Peso	↓ Glicose ↓ TC ↓ TG ↑ Peso	(SEZIK et al., 2005)
<i>Globularia alypum</i> (Globulariaceae)	Folhas	Globularina	i.p./A.T e 7 dias	Ratos Wistar	STZ (60 mg/kg)	Sangue	Glicose TC TG	↓ Glicose ↓ TC ↓ TG	(MERGHACHE et al., 2013)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Fabaceae)	Raízes	Isoliquiritigenina 2',4'-Dimetoxi-4- hidroxichalcona Liquiritigenina-7',4'-dibenzozato	v.o./14 dias	Camundongos Swiss	NTD (110 mg/kg) + STZ (200 mg/kg)	Sangue Soro	Glicose OGTT ALP ALT AST Bilirrubina TP Glicogênio TG HDL-c LDL-c Creatinina Ácido úrico Peso	↓ Glicose ↓ OGTT ↓ ALP ↓ ALT ↓ AST ↓ Bilirrubina ↓ TG ↑ Peso	(GAUR et al., 2014)
<i>Glycyrrhiza inflata</i> (Fabaceae)	Raízes	Licochalcona E	i.p./14 dias	Camundongos C57BL/6J	HFD	Sangue Soro Tecido adiposo branco Fígado	OGTT TG TC ALT ASP Tamanho do adipócito PPAR γ p2 C/EBP α PKB ERK1/2	↓ OGTT ↓ TG ↓ Tamanho do adipócito ↑ PPAR γ ↑ PKB	(PARK et al., 2012)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Gynemna sylvestre</i> (Asclepiadaceae)	Folhas	Didirox ginnemnico triacetato	v.o./45 dias	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Plasma Soro Músculo Fígado	Glicose Hb1Ac Insulina ALT AST ALP ACP TG TC LDL-c HDL-c Glicogênio Peso	↓ Glicose ↓ Hb1Ac ↑ Insulina ↓ AST ↓ ALT ↓ ALP ↓ ACP ↓ TG ↓ TC ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↑ Glicogênio ↑ Peso	(DAISY, ELIZA, MOHAMMED FAROOK, 2009)
<i>Hemizaccus indicus</i> (Asclepiadaceae)	Roots	β-amirina palmitato	v.o./15 dias e 20 dias	Ratos Wistar	STZ (80 mg/kg) Alcoona (60 mg/kg)	Soro Fígado	TTOG Glicose Glicogênio TC ALT AST ALP Ureia Proteína sérica Peso	↓ TTOG ↓ Glicose ↑ Glicogênio ↓ TC ↓ ALT ↓ GOT ↓ ALP ↓ Ureia ↑ Proteína sérica ↑ Peso	(NAIR et al., 2014)
<i>Hibiscus mutabilis</i> (Malvaceae)	Folhas	Ácido ferúlico	v.o./15 dias	Ratos SD	HFD	Sangue Adipócitos	Glicose Fetuna-A Fetuna-A mRNA IL-1β IL-6 TNF-α	↓ Glicose ↓ Fetuna-A ↓ Fetuna-A mRNA IL-1β ↓ IL-6 ↓ TNF-α	(GOGOL et al., 2014)
<i>Hintonia latiflora</i> (Rubiaceae)	Casca das sementes	3-O-β-D-glicopiranosil-23,24-dihidrocurubatacina F 3-O-β-D-glicopiranosil-7,3',4'-tridiroxi-4-fenilcumarina 5-O-β-D-apiofuranosil-(1→6)-β-D-glicopiranosil]-7-metoxi-3',4'-dihidroxi-4-fenil-cumarina	v.o./30 dias	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Sangue Plasma Fígado	Glicose Insulina Glicogênio Peso	↑ Glicose ↑ Insulina ↑ Glicogênio ↑ Peso	(GUERRERO, ANALCO et al., 2007)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Vis.Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Hintonia standleyana</i> (Rubiaceae)	Cascas das sementes	3-O-β-D-glicopiranosil-2,3,2',4'-dihidroscutibacina F 5-O-β-D-piroturanosil-(1→6)-β-D-glicopiranosil-7-metoxi-3',4'-dihidroxi-4-fenilcumarina	v.o./T.A., 15 dias e 30 dias.	Ratos Wistar	STZ (70 mg/kg)	Sangue	Glicose Peso	↓ Glicose ↑ Peso	(GUERRERO-ANALCO et al., 2005)
<i>Hintonia standleyana</i> (Rubiaceae)	Folhas	6'-O-Acetil-5-O-β-D-galactopiranosil-7,4'-dihidroxi-4-fenilcumarina 6'-O-Acetil-5-O-β-D-galactopiranosil-7,5',4'-trihidroxi-4-fenilcumarina	v.o./T.A. e 21 dias	Ratos Wistar	STZ (40 mg/kg)	Sangue Plasma Fígado Músculo	Glicose Insulina TTOG Tolerância à insulina Tolerância à piruvato HbA1c G6Pase FBPase ALT LDH Glicogênio Peso	↓ Glicose ↑ Insulina ↑ TTOG ↑ Tolerância à insulina ↑ Tolerância à piruvato ↓ HbA1c ↑ G6Pase ↑ FBPase ALT ↑ LDH ↑ Glicogênio ↓ Peso	(BALAMURUGAN et al., 2015)
<i>Hedyocarpus alpina</i> (Flacourtiaceae)	Folhas	3R,3R-taxifolina 3-O-raninosídeo	v.o./2 semanas	KK-Ay camundongos	Não aplicado	Soro	Glicose TG FFA	↓ Glicose ↓ TG ↓ FFA	(ZHANG et al., 2007)
<i>Hydangea macropetala</i> (Hydrangeaceae)	Folhas	Hidrangenol	v.o./30 dias	Ratos SD	Aloxana (120 mg/kg)	Soro	Glicose TC TG AST ALT Peroxidação lipídica Gpx SOD Albumina	↓ Glicose ↓ AST ↓ ALT	(SALIB, MICHAEL, ESKANDE, 2013)
<i>Hypochaeris thebaica</i> (Asteraceae)	Frutas	Crisoenol 7-O-β-D-galactopiranosil-(1→2)-α-L-arabinofuranosídeo	v.o./30 dias	Ratos SD	Aloxana (120 mg/kg)	Soro	Glicose TC TG AST ALT Peroxidação lipídica Gpx SOD Albumina	↓ Glicose ↓ AST ↓ ALT	(SALIB, MICHAEL, ESKANDE, 2013)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Familia)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Juriperus oxycedrus</i> (Cupressaceae)	Berries	Ácido Chiquimico	v.o. T.A. e 8 dias	Ratos Wistar	STZ (65 mg/kg)	Sangue Plasma Fígado Rins Coração	Glicose Insulina TG TC AST ALT ALP Peso	↓ Glicose ↓ TG ↓ AST ↓ ALT ↓ ALP ↑ Peso	(ORHAN et al., 2012)
<i>Laminaria japonica</i> (Laminariaceae)	Rizomas	Betil isobutyl fralato	v.o. 3 dias	Camundongos Kunming	STZ (100 mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(BU et al., 2010)
<i>Lantana camara</i> (Verbenaceae)	Folhas	Ácido Urs-12-en-3β-ol-28-óico 3β-D-glicopiranosil-4'- ciclobutanoate	v.o. 21 dias	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(KAZMI et al., 2012)
<i>Leonotis leonurus</i> (Lamiaceae)	Folhas	Marrubina	v.o. 2 semanas	Ratos Wistar	HFD	Sangue Plasma	TTGip TTlip Insulina TG TC LDL-c HDL-c HDL-c IL-6 IL-1β	↓ TTGip ↑ Insulina ↓ TG ↑ TC ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↓ IL-6 ↓ IL-1β	(MNONOPI et al., 2012)
<i>Ligusticum porteri</i> (Apiaceae)	Raizes	(Z)-6,6',7,3'-diligustilida (Z)-ligustilida (Z)-3-butilideneftalida	v.o. T.A.	Camundongos ICR	NTD (40 mg/kg) + STZ (100 mg/kg)	Sangue	Glicose TTOG	↓ Glicose ↓ TTOG	(BRUNDIS et al., 2011)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Familia)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Lippia nodiflora</i> (Verbenaceae)	Planta inteira	γ -Sitosterol	v.o. 21 dias	Ratos Wistar	STZ (40 mg/kg)	Plasma Soro Fígado Músculo	Glicose HbA1c Insulina TC TG HDL-c VLDL-c ALT AST ALP ACP Glicogênio G6Pase G6PDH Peso	↓ Glicose ↓ HbA1c ↑ Insulina ↓ TC ↓ TG ↑ HDL-c ↓ VLDL-c ↓ ALT ↓ AST ↓ ALP ↓ ACP ↑ Glicogênio ↓ G6Pase ↑ G6PDH ↑ Peso	(BALAMURUGAN; DURAPANDIYAN; IGNACIUMTHUR, 2011)
<i>Liriope spicata</i> (Asparagaceae)	Raizes	LSP1 LSP2	v.o. 28 dias	Camundongos KK-AY	Não aplicado	Sangue Plasma Fígado	Glicose TTOG Insulina TG TC LDL-c HDL-c IR- α IRS-1 IRS-1 PI3K PPAR γ GK Glicogênio GK G6Pase Peso	↓ Glicose ↓ TTOG ↓ Insulina ↓ TG ↓ TC ↓ LDL-c ↑ IR- α ↑ IRS-1 ↑ PFK ↑ PPAR γ ↑ GK ↓ G6Pase ↑ Peso	(LIU et al., 2013a)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Magnolia officinalis</i> (Magnoliaceae)	Cascas das raízes	Magnolol	v.o./13 semanas	Ratos GK	Não aplicado	Sangue Plasma Urina Rins Pâncreas	Glicose Insulina Creatinina Proteína urinária Creatinina Alargamento glomerular Colágeno tipo IV AGE TGF-β1 Glucagon	↓ Glicose ↓ Insulina ↓ Proteína urinária ↓ Creatinina ↓ Alargamento glomerular ↓ AGEs ↓ Alargamento glomerular ↓ TGF-β1	(SOHN et al., 2007)
<i>Morus torringoides</i> (Rosaceae)	Folhas	E Se flavonóide	v.o./4 dias	Camundongos Kunming Ratos SD	STZ (150 mg/kg) and Aloxxana (200 mg/kg)	Sangue Fígado	Glicose HbA1c Insulina Peptídeo-C Glicogênio SOD MDA Peso	↓ Glicose ↓ HbA1c ↑ Insulina ↑ Peptídeo-C ↑ Glicogênio ↑ SOD ↓ MDA	(LI et al., 2014b)
<i>Mangifera indica</i> (Anacardiaceae)	Folhas	Mangiferina	i.p./28 dias	Ratos Wistar	STZ (55 mg/kg)	Plasma	Glicose TTOG TC TG LDL-c HDL-c Peso	↓ Glicose ↓ TTOG ↓ TC ↓ TG ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↑ Peso	(MURUGANAN DAN et al., 2005)
<i>Mangifera indica</i> (Anacardiaceae)		6-O-galol-5'-hidroxi mangiferina Mangiferina	v.o./4 dias	Ratos Long Evan s	Aloxxana (150 mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(AMRAN et al., 2013)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via Tempo	Animais	Indução	Análises	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Mangifera indica</i> (Anacardiaceae)	Folhas	1,2,3,4,6 Penta-O-galloyl-β-D-glucose	v.o. 21 dias	Ratos Wistar C57BL/6	STZ (65 mg/kg)	Sangue Plasma Fígado Tecido adiposo Glândula adrenal	Glicose TTOG Insulina TG TC LDL-c HDL-c Corticosterona 11β-HSD-1 Peso	↓ Glicose ↑ TTOG ↑ Insulina ↑ TG ↑ TC ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↓ Corticosterona ↑ 11β-HSD-1 ↑ Peso	(MOHAN et al., 2013)
<i>Mangifera indica</i> (Anacardiaceae)	Casca	Mangiferina	v.o. 30 dias	Ratos Wistar	STZ (65 mg/kg)	Sangue Plasma Urina Rins	Glicose Creatinina Ácido úrico Albumina urêmica BUN MDA SOD CAT GPx GSH AGE Nefrotoxicidade NF-κB p38 ERK1/2 PKC	↓ Glicose ↓ Creatinina ↓ Ácido úrico ↓ Albumina urêmica ↓ BUN ↓ MDA ↑ SOD ↑ CAT ↑ GPx ↑ GSH ↓ AGE ↓ Nefrotoxicidade ↓ NF-κB ↓ p38 ↓ ERK1/2 ↓ PKC	(PAL-SINH, SIL., 2014)
<i>Melicope lam- antera</i> (Rutaceae)	Folhas	(3,5,4'-trihidróxi-8,3'-dimetoxi-7-(3-metilbut-2-enoxi)flavona	v.o. 20 dias	Ratos Wistar	STZ (80 mg/kg)	Sangue Plasma Fígado	TTOG Glicose Glicogênio Insulina ALT AST ALP TG TC HDL-c	↑ TTOG ↑ Glicose ↑ Glicogênio ↑ Insulina ↓ GPT ↓ GOT ↓ AST ↓ ALP ↑ TG ↑ TC ↑ HDL-c	(GEORGE et al., 2015)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Anostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Cabeças	3β,19-epoxi-3β,25-dihidroxicucurbita-6,23(E)-dieno 3β,7β,25-trihidroxicucurbita-5,23(E)-dieno-19-ol	v.o./T.A.	Camundongos ddY	Aloxana (40 mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(HARINANTEN AINA et al., 2006)
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	Monomorticosida S Monomorticosida T	ip./T.A.	Camundongos C57BL/6	HFD	Sangue	Glicose ipGTT	↓ Glicose	(IAN et al., 2008)
<i>Morinda citrifolia</i> (Rubiaceae)	Raízes	Damascana-3-O-β-D-primeverosida Lucidina 3-O-β-D-primeverosida	v.o./T.A.	Camundongos ddY	STZ (200 mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(KAMUYA et al., 2008)
<i>Morus alba</i> (Moraceae)	Folhas	Ácido clorogênico Rutina	ip./11 dias	Ratos SD	STZ (150 mg/kg)	Plasma	Glicose	↓ Glicose	(HUNYADI et al., 2012)
<i>Morus alba</i> (Moraceae)	Folhas	Quercetina 3-(6-malonalglicosídeo)	v.o./8 semanas	Camundongos C57BL/6J	HFD	Plasma Fígado Tecido adiposo branco	Glicose Insulina TG TC LDL-c HDL-c FFA AST ALT GK Peso	↓ Glicose ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↑ FFA ↑ GK	(KATSUBE et al., 2010)
<i>Morus alba</i> (Moraceae)	Cascas das raízes	Moracina M Stegomena-4'-O-β-D-glicosíada Mulberroside A	v.o./3 dias	Camundongos	Aloxana	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(ZHANG et al., 2009)
<i>Morus konyakii</i> (Moraceae)	Raízes	2,5-dihidroxi-4,3'-di(β-D-glicopiranosílox)-trans-stilbeno	v.o./35 dias	Ratos SD	STZ (40 mg/kg)	Sangue Soro Fígado	Glicose Insulina AST ALT Ureia CYP2E1	↓ Glicose ↑ Insulina ↓ AST ↓ ALT ↓ Ureia ↓ CYP2E1	(HEO et al., 2007)
<i>Morinda koenigii</i> (Rubiaceae)	Folhas	Mahanna	v.o./15 dias	Golden hamsters	HFD	Soro	Glicose	↓ Glicose	(BISWAS et al., 2010)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Marraya koenigii</i> (Rutaceae)	Folhas	Mahanimbina	i.p./30 dias	Ratos Wistar	STZ (45 mg/kg)	Plasma Soro	Glicose TG TC LDL-c VLDL-c HDL-c Peso	↓ Glicose ↓ TG ↓ TC ↓ LDL-c ↓ VLDL-c ↑ HDL-c ↑ Peso	(DINESHKUMA R; MITRA; MAHADEVAPP A, 2010)
<i>Musa paradisiaca</i> (Musaceae)	Flores	Siringina	v.o./30 dias	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Sangue Plasma Soro	Glicose Insulina Peptídeo-C HbA1c Ureia Creatinina Ácido úrico AST ALT ALP	↓ Glicose ↑ Insulina ↑ Peptídeo-C ↓ HbA1c ↓ Ureia ↓ Creatinina ↓ Ácido úrico ↓ AST ↓ ALT ↓ ALP	(SUNDARAM CHINNA KRISHNAN; PILLAI SUBRAMANIA N; PILLAI SUBRAMANIA N, 2014)
<i>Musa basjoo</i> (Musaceae)	Rizomas	Lupenona	v.o./14 dias	Ratos SD	STZ (30 mg + 28 mg)	Sangue	Glicose HbA1c	↓ Glicose ↓ HbA1c	(XU et al., 2014)
<i>Nymphaea zellata</i> (Nymphaeaceae)	Flores	Nimfaol	v.o./45 dias	Ratos	STZ (55 mg/kg)	Plasma	Glicose Insulina	↓ Glicose ↑ Insulina	(SUBASH-BABU et al., 2009)
<i>Panax ginseng</i> (Araliaceae)	Raízes	Maitomil ginsenosídeos	p.o./21 dias	Ratos Wistar	STZ (30 mg + 30 mg)	Sangue Plasma	Glicose ipGTT Insulina TG TC Peso	↓ Glicose ↓ ipGTT ↑ Insulina ↓ TG ↓ TC ↑ Peso	(LIU et al., 2013b)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Materiais	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Peganum harmala</i> (Zygopentylaceae)	Sementes	Ácido 4-Hidroxipiperônico	v.o./T.A.	Camundongos C57BL/6xJ- db/db	Não aplicado	Sangue Plasma Fígado Rins	Glucose TTOG Insulina Glucagon TG TC LDL-c HDL-c FFA CAT GFX SOD Peso	↓ Glucose ↓ TTOG ↓ Insulina ↓ Glucagon ↓ TG ↓ TC ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↓ FFA ↑ CAT ↑ GFX ↑ SOD ↓ Peso	(SINGH et al., 2012)
<i>Phoenix dactylifera</i> (Arecaceae)	Frutas	Diosmetin 7-O-β-L- arabino-furanosil(1→2)β- dapiro-furanosídeo Diosmetin 7-O-β-D- apio-furanosídeo	v.o./30 dias	Ratos SD	Alexama (120 mg/kg)	Soro	Glucose AST ALT TG TC Albumina Proteínas totais	↓ Glucose ↓ AST ↓ ALT ↑ Albumina	(MICHAEL; SALIB, ESKANDER, 2013)
<i>Phoradendron reticulatum</i> var. <i>puberulum</i> (Loranthaceae)	Partes aéreas	Ácido Morólico Ácido Moronico	v.o./10 dias	Ratos Wistar	NTD (250 mg/kg) + STZ (65 mg/kg)	Plasma	Glucose TG TC	↓ Glucose ↓ TG ↓ TC	(RAMÍREZ- ESPINOSA et al., 2013)
<i>Phyllanthus niruri</i> (Euphorbiaceae)	Planta inteira	ácido fático	albumen/17 dias	Embrão de galinha	STZ (300 μL/egg)	Soro	Glucose	↓ Glucose	(SIVAJOTHI; SHRUTHI, 2013)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Plumbago zeylanica</i> (Plumbaginaceae)	Raízes	Plumbagina	v.o./28 dias	Ratos Wistar	STZ (40 mg/kg)	Sangue Soro Plasma Fígado Músculo	Glicose TTOG Insulina Glicogênio AST ALT HK G6Pase FBPase Ureia Creatinina Proteínas totais GLUT4 Peso	↓ Glicose ↓ TTOG ↑ Insulina ↑ Glicogênio ↓ GOT ↓ GPT ↓ ALP ↑ HK ↓ G6Pase ↓ FBPase ↓ Ureia ↓ Creatinina ↑ Proteínas totais GLUT4 ↑ Peso	(SUNIL et al., 2012)
<i>Pongamia pinnata</i> (Fabaceae)	Fruzas	Pogeanol Carajina	v.o./T.A. e 10 dias	Ratos SD Cannudobongos dfo/db	STZ (60 mg/kg)	Sangue	Glicose TTOG	↓ Glicose ↓ TTOG	(TAMRAKAR et al., 2008)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Pongamia pinnata</i> (Fabaceae)	Cascas das sementes	Cicloart-23-ene- β ,25-diol	v.o./T.A. e 28 dias	Camundongos Swiss	NTD (110 mg/kg) + STZ (200 mg/kg)	Soro Pâncreas	Glicose ITOG HbA1c Insulina TC TG LDL-c HDL-c VLDL-c LDH AST ALP ALT ALT Bilirrubina Ureia Proteína Bilirrubina Ureia Acido úrico SOD MDA GSH Peso	↓ Glicose ↓ ITOG ↓ HbA1c ↑ Insulina ↓ TC ↓ TG ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↑ VLDL-c ↑ LDH ↓ AST ↓ ALP ↓ ALT ↓ ALT ↓ Bilirrubina ↓ Ureia ↓ Acido úrico ↑ SOD ↓ MDA ↑ GSH ↑ Peso	(B-ADOLE; BODHANKAR, 2010)
<i>Pongamia pinnata</i> (Fabaceae)	Flores Vagens	Pongaminalavoniflavonol	v.o./T.A.	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(SEMALTY et al., 2012)
<i>Potentilla chinensis</i> (Rosaceae)	Planta inteira	Trans-tirossido	v.o./15 dias e 10 semanas	Camundongo Kunming Ratos SD	Aloxana (70 mg/kg) STZ (60 mg/kg)	Soro	Glicose TG TC LDL-c HDL-c SOD MDA	↓ Glicose ↓ TG ↓ TC ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↑ SOD ↑ MDA	(QIAO et al., 2011)
<i>Pterocarpus marzipanum</i> (Fabaceae)	Cerne	Glicosídeos-C fenólicos	v.o./T.A.	Ratos SD	STZ (60 mg/kg)	Sangue	Glicose ITOS	↓ Glicose ↓ ITOS	(RAWAT et al., 2011)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Prunus dermatocarpa</i> (Pruniaceae)	Folhas	(3-O β -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-o-L-arabinopiranosil(oxyl)-1,6 α -hidroxil-13 β ,28-epoxi-olean-30-al)	v.o./21 dias	Ratos Wistar	STZ (30 mg/kg)	Soro Plasma	Glicose Insulina ACP ALP ALT AST	Glicose \downarrow Insulina \uparrow Insulina \downarrow GOT \downarrow GFT	(SINGH et al., 2014)
<i>Prunella longifolia</i> (Asteraceae)	Casca das sementes	Metil-3 β -hidroxilanoato-9,24-dien-21-ono	v.o./14 dias	Ratos SD	STZ (60 mg/kg)	Sangue Fígado	Glicose TTOG HK GK GGPase Glicogênio	Glicose \downarrow TTOG \uparrow HK \uparrow GK \downarrow GGPase	(MOSA et al., 2015)
<i>Prunus persica</i> (Rosaceae)	Folhas	Multiflorin A	v.o./T.A.	Camundongos Sic.ddy	Não aplicado	Plasma	TTOG	\downarrow TTOG	(SHIROSAKI et al., 2012)
<i>Pterocarpus peltatum</i> (Asteraceae)	Raízes	Petalosin	ip./T.A.	Camundongos CD1	Aloxana (30 mg/kg)	Sangue	Glicose	Glicose \downarrow Glicose	(CONTRERAS et al., 2005)
<i>Psidium guajava</i> (Myrtaceae)	Frutas	Ácido valoneico dilactona	v.o./21 dias	Ratos Wistar	Aloxana (120 mg/kg)	Sangue Soro	TTOG Glicose Peso	\downarrow TTOG \downarrow Glicose \uparrow Peso	(JAIN et al., 2012)
<i>Rehmannia glutinosa</i> (Scrophulariaceae)	Raízes	Catalpol	v.o./2 semanas	Ratos Wistar Camundongos BDF1 Camundongos knock-out receptor Opicoid	STZ (65 mg/kg) STZ (30 mg/kg)	Plasma Músculo Fígado Glândula adrenal	Glicose PEPCK GLUT4 β -endorfina	Glicose \downarrow PEPCK \uparrow GLUT4 \uparrow β -endorfina	(SHIEH et al., 2011)
<i>Zizania emodi</i> (Poaceae)	Rizomas	Aloe-emodiina	v.o./T.A.	Ratos Wistar	STZ (70 mg/kg)	Sangue	TTOG	\downarrow TTOG	(ARVINDEKAR et al., 2015)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostrais	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Rhus franchetii</i> (Polygonaceae)	Rizomas	Raponticina	v.o./4 semanas	Camundongos KKA ¹	Não aplicado	Sangue Soro Fígado	Glicose TTOG Insulina TG TC HDL-c LDL-c CK LDH AST ALT Glicogênio	↓ Glicose ↓ TTOG ↓ Insulina ↑ TG ↑ TC ↑ HDL ↓ LDL-c ↓ CK ↓ LDH ↑ AST ↑ ALT ↑ Glicogênio	(CHEN et al., 2009)
<i>Salacia chinensis</i> (Hippocrateaceae)	Raizes	Mangiferina	v.o./30 dias	Ratos Wistar	STZ (55 mg/kg)	Sangue Plasma Fígado	Glicose HbA1c Insulina HK LDH G6Pase Fruvato quinase FBPase G6PDH Glicogênio Glicogênio fosforilase Glicogênio fosforilase Glicogênio sintase Peso	↓ TTOG ↓ Glicose ↑ HbA1c ↑ Insulina ↑ HK ↓ LDH ↓ G6Pase ↑ Fruvato quinase ↑ FBPase ↑ G6PDH ↑ Glicogênio ↑ Glicogênio fosforilase ↑ Glicogênio fosforilase ↑ Glicogênio sintase ↑ Peso	(SELLAMUTHU et al., 2009)
<i>Salacia chinensis</i> (Hippocrateaceae)	Raizes	Mangiferina	v.o./30 dias	Ratos Wistar	STZ (55 mg/kg)	Sangue Plasma Rins	Glicose Insulina HK LDH G6Pase Fruvato quinase FBPase G6PDH	↓ Glicose ↑ Insulina ↑ HK ↓ LDH ↓ G6Pase ↑ Fruvato quinase ↑ FBPase ↑ G6PDH	(SELLAMUTHU et al., 2012)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Sanguisorba officinalis</i> (Rosaceae)	Raízes	Zingiberonol Zingiberonol II metil éster	v.o./7 dias e 4 semanas	Camundongos db/db	Não aplicado	Sangue Soro	Glicose Insulina HbA1c Peptideo-C Leptina TG TC LCL-c AST ALT Creatinina Peso	↓ Glicose ↓ Insulina ↓ HbA1c ↓ Peptideo-C ↓ Leptina ↓ TG ↓ TC ↓ LCL-c ↓ AST ↓ ALT ↓ Creatinina ↓ Peso	(SON et al., 2015)
<i>Scoparia dulcis</i> (Plantaginaceae)	Planta inteira	Acido scopárico D	v.o./15 dias	Ratos Wistar	STZ (45 mg/kg)	Sangue Plasma	Glicose Insulina	↓ Glicose ↓ Insulina	(LATHA et al., 2009)
<i>Swalanthus macrocarphus</i> (Asteraceae)	Folhas	Polimatina A	v.o./T. A. e 4 semanas	Ratos Wistar	STZ (45 mg/kg)	Sangue Plasma Urina	TTOG TTOG TTOG Glicose HbA1c Insulina Peso	↓ TTOG ↓ TTOG ↓ TTOG ↓ Glicose ↓ Glicose ↓ HbA1c ↓ Peso	(SERPA-BARCELLONA et al., 2014)
<i>Swalanthus zoncifolius</i> (Asteraceae)	Folhas	Enidrina	v.o./8 semanas	Ratos Wistar	STZ (45 mg/kg)	Sangue Plasma Urina	TTOG Glicose Insulina, Peso	↓ TTOG ↓ Glicose ↓ Insulina	(GENTA et al., 2010)
<i>Solanum torvum</i> (Solanaceae)	Frutas	Metil cafeato	v.o./28 dias	Ratos Wistar	STZ (55 mg/kg)	Sangue Plasma Fígado Músculo	TTOG Glicose HbA1c Insulina Proteína HK G6Pase FBPase Glicogênio mRNA GLUT4 GLUT4 Peso	↓ TTOG ↓ Glicose ↓ HbA1c ↓ Insulin ↑ Proteína ↑ HK ↓ G6Pase ↓ FBPase ↑ Glicogênio ↑ mRNA GLUT4 ↑ GLUT4 ↑ Peso	(GANDHI et al., 2011)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Familia)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Sprellar azper</i> (Moraceae)	Cascas das sementes	α -Amirina acetato	v.o. 15 dias	Camundongos Swiss	STZ (30 mg/kg)	Sangue Plasma Soro	Glicose HbA1c Insulina ALT AST ALP TG TC LDL-c HDL-c	↓ Glicose ↑ HbA1c ↑ Insulina ↑ GOT ↓ GPT ↓ ALP ↓ TG ↓ TC ↓ LDL-c ↑ HDL-c	(KARAN et al., 2013)
<i>Swerfia corymbosa</i> (Gentianaceae)	Partes aéreas	1,2,8-Tridroxí-6-metoxi xantone 1,2-Didroxí-6-metoxixantona-8-O- β -D-xilopiranosil	v.o. 28 dias	Ratos Wistar	STZ (60 mg/kg)	Sangue Soro Fígado Rins	TGOG Glicose Hb1Ac Insulina TC TC HDL-c LDL-c VLDL HDL ALT AST ALP Peroxidação lipídica Creatinina Ureia CAT SOD GPx GSH Peso	↓ TGOG ↓ Glicose ↓ HbA1c ↑ Insulina ↓ TC ↓ TG ↓ LDL ↓ VLDL ↑ HDL ↓ ALT ↓ AST ↓ ALP ↓ Peroxidação lipídica ↓ Creatinina ↓ Ureia ↑ CAT ↑ SOD ↑ GPx ↑ GSH ↑ Peso	(MAHENDRAN et al., 2014)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Inibição	Anostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Svertia punitica</i> (Geminaceae)	Planta inteira	Methylsvertinina Belidifolina	v.o./ semanas	Camundongos BALB.c	STZ (40 mg/kg)	Sangue Soro Rins Fígado	Glicose ITTOG Insulina TC HDL-c LDL-c TG	↓ Glicose ↓ ITTOG ↓ Insulina ↑ TC ↓ LDL ↓ HDL ↑ TG ↑ IRS-1 ↑ IR-α ↑ PDK ↑ Glicogênio ↓ GK ↑ G6Pase	(TIAN et al., 2010)
<i>Sivistia humilis</i> (Meliaceae)	Sementes	2-Hidroxi-desigloil-6-deoxisvertinina acetato Humulina B Metil-2-hidroxi-3-β-riboiloxi-1-oxomellico-8(30)-enato	v.o./ T.A.	Camundongos ICR	NTD (50 mg/kg) + STZ (130 mg/kg)	Sangue	Glicose ITTOG TTOS	↓ Glicose ↓ ITTOG ↓ TTOS	(OVALLE-MAGALLANES et al., 2015)
<i>Sivistia macrophylla</i> (Meliaceae)	Sementes	Svertinina	v.o./5 dias	Ratos Wistar	STZ (100 mg/kg)	Sangue Fígado	Glicose TC TG	↓ Glicose ↓ TC ↓ TG	(DEWANJEE et al., 2009)
<i>Syzygium alternifolium</i> (Myrtaceae)	Sementes	Acido cinâmico	v.o./ T.A.	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Sangue	Glicogênio Glicose	↑ Glicogênio ↓ Glicose	(KASETTI et al., 2012)
<i>Syzygium aromaticum</i> (Myrtaceae)	Flores	Acido oleonólico Acido maslínico	v.o./5 semanas	Ratos SD	STZ (60 mg/kg)	Sangue Pâncreas Intestino delgado	TTOS SGLT1 GLUT2 α-Glicosidase α-Amilase	↓ TTOS ↓ SGLT1 ↓ GLUT2 ↓ α-Glicosidase ↓ α-Amilase	(KHATHI et al., 2013)
<i>Syzygium aromaticum</i> (Myrtaceae)	Flores	Acido oleonólico	v.o./ T.A.	Ratos Wistar	STZ (60 mg/kg)	Plasma Intestino delgado	Glicose Glicogênio	↑ Glicose ↑ Glicogênio	(KHATHI, MASOLA, MUSABAYANE, 2013)
<i>Syzygium camaraense</i> (Myrtaceae)	Folhas	2',4'-Dihidroxi-3',5'-dimetil-6-metoxichalcona	v.o./ T.A.	Camundongos Swiss	Aloxana (150 mg/kg)	Sangue	Glicose ITTOG	↓ Glicose ↓ ITTOG	(RESURRECCIO N-MAGNO et al., 2005)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (família)	Material	Compostos ativos	Via/tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Syzygium cumaranense</i> (Myrtaceae)	Frutas	Vescalagna	v.o./4 semanas	Ratos Wistar	HFD	Plasma	Glicose TTOG Insulina Peptídeo-C TG TC HDL-c FFA Fructosamina ALP Bilirrubina BUN Creatinina Peso	↓ Glicose ↓ TTOG ↓ Insulina ↓ Peptídeo-C ↑ TG ↑ HDL-c ↓ FFA ↓ Fructosamina ↑ BUN ↑ Creatinina ↑ Peso	(SHEN; CHANG, 2013)
<i>Tecoma grandis</i> (Verbenaceae)	Folhas	3,8-dihidroxi-2-metilntraquinona Ácido benilímico 29-nor-21c-hopan-3,22-diona Verbascosídeo	v.o./T.A.	Ratos SD	STZ (60 mg/kg)	Sangue	TTOG	↑ TTOG	(SHUKLA et al., 2010)
<i>Terminalia bellieria</i> (Combretaceae)	Frutas	Ácido gálico	v.o./28 dias	Ratos Wistar	STZ (50 mg/kg)	Sangue Plasma Soro	Glicose TTOG Insulina Peptídeo-C TG TC LDL-c HDL-c Proteína total Albumina Ureia Ácido úrico Creatinina Peso	↓ Glicose ↓ TTOG ↑ Insulina ↑ Peptídeo-C ↑ TG ↑ TC ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↑ Proteína total ↑ Albumina ↓ Ureia ↓ Ácido úrico ↓ Creatinina ↑ Peso	(LATHA; DAISY, 2011)
<i>Tinospora crapa</i> (Menispermaceae)	Planta inteira	Borapetosídeo C	i.p./T.A.e 7 dias	Camundongos ICR	STZ (250 mg/kg) HFD	Plasma Músculo Fígado	Glicose TTOGip Insulina PEPCK	↓ Glicose ↓ TTOGip ↑ Insulina ↑ PEPCK	(LAM et al., 2012)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (Familia)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Tinospora crispa</i> (Menispermaceae)	Planta inteira	Borapetosídeo C	i.p./T.A. e 7 dias	Camundongos ICR	STZ (250 mg/kg) HFD	Plasma Músculo Fígado	Glicose TTOG Tlip Insulina Glicogênio IR fosforilado PKB fosforilado PKB GLUT2	↓ Glicose ↓ TTOG ↑ Tlip ↑ Insulina ↑ Glicogênio ↑ IR fosforilado ↑ PKB fosforilado ↑ PKB ↑ GLUT2	(RUAN et al., 2012)
<i>Tinospora crispa</i> (Menispermaceae)	Planta inteira	Borapetosídeo A	i.p./T.A. e 7 dias	Camundongos ICR	STZ (250 mg/kg) HFD	Plasma Músculo Fígado	Glicose TTOG Insulina Glicogênio IR PKB AS160 GLUT2 PEPCK	↓ Glicose ↓ TTOG ↑ Insulina ↑ Glicogênio ↑ IR ↑ PKB ↑ AS160 ↑ GLUT2 ↓ PEPCK	(RUAN et al., 2013)
<i>Tinospora crispa</i> (Menispermaceae)	Sementes	Borapetol B	v.o./T.A.	Ratos GK	Não aplicado	Plasma Ilhotas de Langerhan	TTOG Insulina	↓ TTOG ↑ Insulina	(LOKANAN et al., 2013)
<i>Fragaria camabina</i> (Rosaceae)	Raízes	Ácido 4-Oxo-4H-pirano-2,6-dicarboxílico bis-[6-metil-heptil] éter	albumen 17 dias	Embriões de galinha	STZ (300 µg/ovo)	Sangue	Glicose	↓ Glicose	(SIVA/OTHI, DAKAPPA, 2014)
<i>Fragaria foenum graecum</i> (Rosaceae)	Sementes	4-Hidroxiisoleucina	v.o./T.A. e 28 dias	Camundongos Swiss	Aloxana (80 mg/kg)	Soro Pâncreas	Glicose HbA1c Insulina Peso	↓ Glicose ↓ HbA1c ↑ Insulina ↑ Peso	(SHAH et al., 2009)
<i>Ulmus wallichi</i> (Ulmaceae)	Carne	Glicosídeos-C fenólicos	v.o./T.A.	Ratos SD	STZ (60 mg/kg)	Sangue	Glicose TTOG	↓ Glicose ↓ TTOG	(RAWAT et al., 2011)
<i>Vitex negundo</i> (Verbanaceae)	Folhas	Glicosídeo iridoide	v.o. 30 dias	Ratos Wistar	STZ (40 mg/kg)	Plasma Fígado Rins	Glicose Insulina Hexose Ácido salicílico Hexosamina Fucose	↓ Glicose ↑ Insulina ↓ Hexose ↓ Ácido salicílico ↓ Hexosamina ↓ Fucose	(SUNDARAM et al., 2012b)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Planta (família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Análises	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Pilea neegrundo</i> (Verbanaceae)	Folhas	Glicosídeo iridóide	v.o./30 dias	Ratos Wistar	STZ (40 mg/kg)	Soro Plasma	TTOG Glicose HbA1c Insulina TG TC HDL-c VLDL-c LDL-c AST ALT Ureia Creatinina HK G6Pase G6PDH FBPase Glicogênio Peso	↓ TTOG ↓ Glicose ↑ HbA1c ↑ Insulina ↑ TG ↑ TC ↑ HDL-c ↓ VLDL-c ↓ LDL-c ↓ AST ↓ ALT ↓ Ureia ↓ Creatinina ↑ HK ↑ G6Pase ↑ G6PDH ↓ FBPase ↑ Glicogênio ↑ Peso	(SUNDARAM et al., 2012a)
<i>Wibbrandia ebracteata</i> (Cucurbitaceae)	Raízes	Swertosina Isovitexina	v.o./T.A.	Ratos Wistar	Alorana (50 mg/kg)	Soro Músculo sóleo	Glicose TTOG Insulina Glicogênio Captação de glicose	↓ Glicose ↓ TTOG ↑ Insulina ↑ Glicogênio ↑ Captação de glicose	(FOLADOR et al., 2010)
<i>Withania coagulans</i> (Solanaceae)	Frutos	Coagulina C 17β-hidroxitranolida-K Witanolida F (17S,20S,22R)- 14α,15α,17β,20β-tetrahidroxi-1- oxocvita-2,3,24-trienolida Coagulina L	v.o./T.A. e 10 dias	Ratos SD Camundongos C57BL/KsJ- db/db	STZ (60 mg/kg)	Sangue Plasma	TTOG TG TC LDL-c VLDL-c LDL-c HDL-c	↓ TTOG ↓ TG ↓ TC ↓ LDL-c ↓ VLDL-c ↓ LDL-c ↑ HDL-c	(MAURYA et al., 2008)

Quadro 3. Estudos *in vivo* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (conclusão).

Planta (Família)	Material	Compostos ativos	Via/Tempo	Animais	Indução	Amostras	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Zizyphus spina- obovata</i> (Rhamnaceae)	Leaves	Cristinima-A	v.o./ T.A.	Ratos Wistar	STZ (65 and 95 mg/kg)	Sero	TTOG Glucose Insulina	↓ TTOG ↓ Glucose ↑ insulina	(ABDEL- ZAHER et al., 2005)

11 β -HSD 1: 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, ACP: fosfatase ácida, AGE: produtos finais de glicação avançada, ALP: fosfatase alcalina, ALT: alanina aminotransferase, AMPK: proteína quinase ativadora de AMP, AST: aspartato aminotransferase, BUN: nitrogênio ureico no sangue, C/EBP α : proteína estimuladora de ligação CCAAT, CAT: catalase, CK: creatina quinase, CPT: carnitina pantoil transferase, CRP: proteína C-reativa, CT: colesterol total, FAS: ácido graxo sintase, FBPase: frutose-1-6-bifosfatase, FFA: ácido graxo livre, G6Pase: glucose-6-fosfatase, G6PDH: glucose-6-fosfate desidrogenase, GGT: gamma-glutamyl transpeptidase, GK: glicoquinase, GK rats: ratos Goto-Kakizaki, GLUT1: receptor transportador de glucose, GPx: glutathione peroxidase, GR: receptor de glucagon, GSH: glutathione reduzida, HbA1c: hemoglobina glicada, HDL-c: lipoproteína de densidade alta, HFD: dieta rica em gordura, HFrD: dieta rica em frutose, HK: hexoquinase, i.p.: intraperitoneal, TTGip: Teste de tolerância a glicose intraperitoneal, TTlip: teste de tolerância à insulina intraperitoneal, IR: receptor de insulina, IRS: substrato do receptor de insulina, JNK: quinase c-jun N-terminal, LDH: lactate desidrogenase, LDL-c: lipoproteína de densidade baixa, MCP-1: proteína quimiotática de monócitos, MDA: malonildialdeído, NAD: nicotinamida adenina dinucleotídeo, NTD: nicotinamida, OBIR: camundongo obeso resistente à insulina, T.A: tratamento agudo, TTOG: teste de tolerância oral à glucose, TTOS: teste de tolerância oral à glicose, v.o.: via oral, PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinase, PFK: fosfofrutoquinase, PI3K: fosfatidilinositol-3 quinase, PKB: proteína quinase B, PKC: proteína quinase C, PPAR: receptor ativado por proliferador de peroxissoma, SD: ratos Sprague-Dawley, SOCS: supressor de sinalização de citocina, SOD: superóxido dismutase, SREBP: Proteína de Ligação a Elemento Regulador de Esterol, STZ: etreptozotocina, TG: triglicerídeos, TGF- β 1: fator transformador de crescimento beta 1, VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa, WAT: tecido adiposo amarelo, \uparrow : aumenta, \downarrow : diminui.

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015.

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Acorthopanax semicocum</i> (Araliaceae)	Folhas	Quercetina Quercitina Hyperina Ácido 1,5-dicafeoilquinico Ácido 3,5-dicafeoilquinico Ácido 4,5-dicafeoilquinico Ácido 3,4-dicafeoilquinico	α -Glucosidase	α -Glucosidase	\downarrow α -Glucosidase	(ZHOU et al., 2012)
<i>Acer pseudoplatanus</i> (Sapindaceae)	Folhas	1,2,3-tri- <i>O</i> -galoil-6- <i>O</i> -(<i>p</i> -hidroxilbenzoi)- β -D-glicopiranosideo 1,2,6-tri- <i>O</i> -galoil- β -D-glicopiranosideo 1,2,3,6-tetra- <i>O</i> -galoil- β -D-glicopiranosideo 1,2,4,6-tetra- <i>O</i> -galoil- β -D-glicopiranosideo Macatanino B	α -Glucosidase	α -Glucosidase	\downarrow α -Glucosidase	(ZHANG et al., 2015a)
<i>Acer pycnanthum</i> (Aceraceae)	Folhas	Picalina Gimalina A Gimalina B Gimalina C 3,6-di- <i>O</i> -galoil-1,5-anidro-D-glicitol	α -Glucosidase	α -Glucosidase	\downarrow α -Glucosidase	(OGAWA et al., 2011)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Acer rubrum</i> (Sapindaceae)	Sementes	Maplexina C Maplexina D Maplexina E Gualina A 3,6-di-O-galoi-1,5-anidro-D-glicitol Metil galato	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(WAN et al., 2012a)
<i>Acer rubrum</i> (Sapindaceae)	Cascas	Maplexina F Maplexina G Maplexina H Maplexina I	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(YUAN et al., 2012a)
<i>Adiantum variza</i> (Acanthaceae)	Folhas	Vasicina Vasicinol	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(GAO et al., 2008b)
<i>Adiantum variza</i> (Acanthaceae)	Folhas	(β)-estigmast-5-en-3-ol	Células L6	Captação de glicose IR- β IRS-1 PI3K Akt PKB PKC GLUT4	\uparrow Captação de glicose \uparrow IR- β \uparrow IRS-1 \uparrow PI3K \uparrow Akt \uparrow PKC \uparrow GLUT4	(SUJATHA et al., 2010)
<i>Aegle marmelos</i> (Rutaceae)	Folhas	Androgeлина	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(PHUWAPRANJIRIS AN et al., 2008)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Aegle marmelos</i> (Rutaceae)	Folhas	Acetina	Células C2C12 Células A431	Captação de glicose GLUT4 IR- β IRS-1 Akt Rac1	↑ Captação de glicose ↑ GLUT4 ↑ fosforilação de IR- β ↑ fosforilação de IRS-1 ↑ Akt ↑ Rac1	(GAUTAM et al., 2015)
<i>Agrimonia pilosa</i> (Rosaceae)	Partes aéreas	Apigenina-7-O- β -D-glicuronídeo-6'-metil éster Quercetina-3-O- β -D-glicosídeo Cásterol Cásterol-3-O- α -L-ranossídeo β -sitosterol Ácido ursólico Ácido tomentico Metil 2-hidroxi tricosenoato Ácido palmítico	PTPIB α -Glicosidase	PTPIB α -Glicosidase	↑ PTPIB ↓ α -Glicosidase	(NSA et al., 2016)
<i>Albizia Lebbeck</i> (Mimosaceae)	Casca	Geraniol Isocanina Luteolina	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	↓ α -Glicosidase ↓ α -Amilase	(AHMED et al., 2014)
<i>Alnus incisa</i> (Betulaceae)	Folhas	Platfilonol-5-O- β -D-xilopiranosídeo	Células 3T3-L1	Lípídeos Adipogênese PPAR γ C/EBP- α	↓ Lípídeos ↓ Adipogênese ↓ PPAR γ ↓ C/EBP- α	(LEE et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Alpinia karimonda</i> (Zingiberaceae)	Sementes	Cardamonina	Células L6	Captação de glicose Translocação de GLUT4 PI3K Akt AMPK	↑ Captação de glicose ↑ Translocação de GLUT4	(YAMAMOTO et al., 2011)
<i>Alpinia nigra</i> (Zingiberaceae)	Sementes	(E)-Lábid-8(17), 12-dieno-15, 16-dial (E)-8β, 17-epoxidábid-12-eno-15, 16-dial	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(GHOSH, RANGAN, 2015)
<i>Alpinia nigra</i> (Zingiberaceae)	Sementes	(E)-Lábid-8(17), 12-dieno-15, 16-dial (E)-8β, 17-epoxidábid-12-eno-15, 16-dial	α-Amilase	α-Amilase	↓ α-Amilase	(GHOSH, RANGAN, 2014)
<i>Althaea rosea</i> (Malvaceae)	Flóres	Roseoflavanonolósídeo A Roseoflavanonolósídeo B Roseoflavanonolósídeo C (2R,3R)-dihidrocanférol (2R,3R)-taxifolina-4'-O-β-D-glicopiranosídeo	Células HepG2	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(ZHANG et al., 2015b)
<i>Andropogonis linearis</i> (Acanthaceae)	Folhas	Dimetil 3,3',4,4'-tetraidroxi-δ-tuximato	Células ITS-L1	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(DEEPA, RAJARAM, SURESHKUMAR, 2015)
<i>Andropogonis paniculata</i> (Acanthaceae)	Planta inteira	Decoxi-andrografolósídeo	Células L6	Captação de glicose GLUT4 AMPK Akt IR-β	↑ Captação de glicose ↑ GLUT4 ↑ fosforilação de AMPK ↑ fosforilação de Akt ↑ fosforilação de IR-β	(ARHA et al., 2015)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Azobonachiz igniviriz</i> (Asteraceae)	Planta inteira	(2 <i>S</i>)-3',4',7,8-tetraoxiflavona 7- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -acetil)- β -D-glicopiranosídeo 3',4',7,8-tetra-hidroxi-flavone 7- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -acetil)- β -D-glicopiranosídeo Cânferol 3- <i>O</i> - β -D-glicopiranosídeo Eriodictiol Okanina Butaina Luteolina Bidenosida F Okanina 4'- <i>O</i> - β -D-glicopiranosídeo Luteolina 4'- <i>O</i> - β -D-glicopiranosídeo	α -Amilase α -Glicosidase	α -Amilase α -Glicosidase	↓ α -Amilase ↓ α -Glicosidase	(SALTOS et al., 2015)
<i>Angelica decursiva</i> (Apiaceae)	Planta inteira	3'(<i>R</i>)- <i>O</i> -acetil-4'(<i>S</i>)- <i>O</i> -tigiloliquelactona	α -Glicosidase PTP1B	α -Glicosidase PTP1B	↓ α -Glicosidase ↓ PTP1B	(YOUSOF ALLI, JUNG, CHOI, 2015)
<i>Angelica keiskei</i> (Apiaceae)	Partes aéreas	Isobavachalcona Xantangelol 7-Hidroxi-6-(3-metilbut-2-enil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona 4-Hidroclicina Quelactona Munduleflavonona A (10 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,2 <i>Z</i>)-10,15-diidroxiheptadeca-8,16-dien-11,13-dimil acetato	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(LUO et al., 2012)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Angelica keiskei</i> (Apiaceae)	Sementes	4-Hidroxicidicina Xantangelol	Células 3T3-L1	Captação de glicose GLUT4 AMPK LKB1	↑ Captação de glicose ↑ GLUT4 ↑ Fosforilação de AMPK ↑ Fosforilação de LKB1	(OHTA et al., 2013)
<i>Angelica keiskei</i> (Apiaceae)	Sementes	Xantangelol K Xantangelol M Xantangelol Xantangelol F 4-Hidroxicidicina Xantangelol D Xantangelol E 5-Metoxipsoraleno	PTPIB	PTPIB	↓ PTP1B	(LI et al., 2015a)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Aralia continentalis</i> (Araliaceae)	Raízes	Ácido continentálico Ácido Caurenóico <i>Ent</i> -pimar-8(14),15-diene-19-ol Ácido 7-Oxo- <i>ent</i> -pimar-8(14),15-diene-19- oico Ácido 16 α -Hidroxi-17-isovaleroloxi- <i>ent</i> - kauran-19-oico Ácido 17-Hidroxi- <i>ent</i> -kaur-15-en-19-oico Ácido 15 α ,16 α -Epoxi-17-hidroxi- <i>ent</i> -kauran- 19-oico Ácido 16 α ,17-Dihidroxi- <i>ent</i> -kauran-19-oico 8 α -Hidroxi- <i>ent</i> -pimar-15-en-19-ol 4-Epi-rulope-4- <i>ep</i> -rulopezol (4-[Formil-5-(metoximetil)-1H-pirrol-1-il] Ácido butanoico Aralia cerebrosídeo Ácido 5-O-ferulol quinóico 3-O- β -D-Glicopiranosil éster	Cristalino de ratos PTPIB	Aldose redutase PTPIB	↓ Aldose redutase ↓ PTPIB	(JUNG et al., 2012)
<i>Aralia taibaiensis</i> (Araliaceae)	Casca da raiz		Células β -TC3	Insulina	↑ Insulina	(CUI et al., 2013)

Quadro 5. Estudos in vitro selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Aralia tuberosa</i> (Araliaceae)	Casca da raiz	Chuketsu saponin IVa	Células C2C12	Captação de glicose AMPK GLUT4 Oxidação de ácido graxo Ácido graxo CPT-1	↑ Captação de glicose ↑ AMPK ↑ GLUT4 ↑ Oxidação de ácido graxo ↑ CPT-1	(LI et al., 2015c)
<i>Arctostaphylos chilensis</i> (Ericaceae)	Frutas	Delfiridina 3-sambubiosida-5-glicosídeo	Células L6	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(ROJO et al., 2012)
<i>Artemisia capillaris</i> (Asteraceae)	Planta inteira	Esculetina Escopoletina Quercetina Hiperosídeo Isorramnetina Ácido 3,5-Dicafesilquinico metil éster Ácido 3,4-Dicafesilquinico Ácido 1,5-Dicafesilquinico 6-Metoxi artemicapina C	α-Glicosidase PTPIB	α-Glicosidase PTPIB	↓ α-Glicosidase ↓ PTPIB	(NURUL ISLAM et al., 2013)
<i>Artemisia capillaris</i> (Asteraceae)	Planta inteira	Vicenna 2	α-Glicosidase PTPIB Cristalino de ratos	α-Glicosidase PTPIB Aldose redutase PGA	↓ α-Glicosidase ↓ PTPIB ↓ Aldose redutase ↓ PGA	(ISLAM et al., 2014)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Exzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Artemisia dracunculifolia</i> (Asteraceae)	Sementes	6-Demetoxicapilarina 2,4'-dihidroxi-4-metoxidihidrochalcona	Células H4IIE	PEPCK AMPK α 1 e α 2 PI3K Glicose	↓ Expressão de PEPCK (PI3K and AMPK) ↓ Glicose	(GOVORKO et al., 2007)
<i>Artemisia ludoviciana</i> (Asteraceae)	Partes aéreas	Salvina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(ANAYA-EUGENIO et al., 2014)
<i>Apollinaris inensis</i> (Fabaceae)	Planta inteira	Acido Z-2-(β -D-glicopiranosiloxi)-3- fenilpropenoico	Células C2C12 Células Chang (CCL13)	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(MULLER et al., 2013)
<i>Artibe rhynchos</i> (Saxifragaceae)	Raízes	3 β - <i>trans</i> - <i>p</i> -coumaroyloxy-olean-12-en-27- <i>oic</i> acid 6 β -hydroxy-3-oxoolean-12-en-27- <i>oic</i> acid	Células C2C12	Captação de glicose GLUT4 IRS-1 Akt GSK-3 β ERK 1/2	↑ Captação de glicose ↑ GLUT4 ↑ fosforilação de IRS-1 ↑ fosforilação de Akt ↑ fosforilação de GSK- 3 β ↑ ERK 1/2	(HAN et al., 2015)
<i>Arragonia membranacea</i> (Fabaceae)	Raízes	Astragaloside II Isouragaloside I	Células 3T3-L1 Células vasculares estromais	Adiponectina	↑ Adiponectina ↑ Expressão de Adiponectina	(XU et al., 2009)
<i>Averrhoa carambola</i> (Oxalibaceae)	Folhas	Apigenina-6-C-(2'- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosil)- β -L- fucopiranosídeo	Músculo esquelético de ratos	Captação de glicose	↑ Captação de glicose via PI3-K, PKC e MAPK	(CAZAROLLI et al., 2009)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Averrhoa carambola</i> (Oxalidaceae)	Folhas	Apigenina-6-C- β -Acopiranozido	Músculo soleo de ratos	Captação de glicose	↑ Captação de glicose via P13-K, PKC e MAPK	(CAZAROLLI et al., 2012)
<i>Azadirachta indica</i> (Meliaceae)	Frutas	Azadiradiona Ponazaridradiona Gedunina	α -Amilase Células AR4J	α -Amilase	↓ α -Amilase	(PONNUSAMY et al., 2015)
<i>Eucopa monnieri</i> (Scrophulariaceae)	Partes aéreas	Bacosina	Hemoglobina Diafragma de rato	Glicosilação Captação de glicose	↓ Glicosilação ↑ Captação de glicose	(GHOSH; MAITY; SINGH, 2011)
<i>erberis brevistigma</i> <i>erberis parviflora</i> (Berberidaceae)	Raízes	β -oxo-berberina Berberina Deidrocheilantifolina Columbamina Jatrozina	PTP1B	PTP1B	↓ PTP1B	(ALI et al., 2013)
<i>Bergenia ciliata</i> (Saxifragaceae)	Rizomas	(-)-3-O-galolepticatquina (-)-3-O-galocicatquina	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	↓ α -Glicosidase ↓ α -Amilase	(BHANDARI et al., 2008)
<i>Bergenia kimalnica</i> (Saxifragaceae)	Partes aéreas	Bergenicina Bergelina	Ilhotas de Langerhans	Insulina	↑ Insulina	(SIDDIQUI et al., 2014)
<i>Eriackelia cavendishii</i> (Asteraceae)	Folhas e Galhos	6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-chromeno Calaina C Isoramnetina Quercetina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(ESCONDON- RIVERA et al., 2012)

Quadro 6. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Camellia oleifera</i> (Theaceae)	Frutas	CPEA-3 CFPB	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(ZHANG, LI, 2015)
<i>Carthamus tinctorius</i> (Asteraceae)	Sementes	N-p-Cumaroil serotonina N-Feruloiil serotonina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(TAKAHASHI, MIYAZAWA, 2012)
<i>Cartharostylis roseus</i> (Apocynaceae)	Folhas	Vindolmina Vindolidina Vindelicina Vindolinina	Células β -TC6 Células C3C12 PTP1B	Captação de glicose PTP1B	\uparrow Captação de glicose \downarrow PTP1B	(TIONG et al., 2013)
<i>Cartharostylis roseus</i> (Apocynaceae)	Folhas	Vindogentianina	Células β -TC6 Células C3C12 PTP1B α -Glicosidase α -Amilase	Captação de glicose PTP1B α -Glicosidase α -Amilase	\uparrow Captação de glicose \downarrow PTP1B	(TIONG et al., 2015)
<i>Cephalotaxus sinensis</i> (Cephalotaxaceae)	Folhas	Apigenina Angenina-5-O-[(α -L-rhamnopyranosil-(1 \rightarrow 4)-6-O- β -D-acetilglicopiranosidol)]	Células 3T3-L1	GLUT4	\uparrow Translocação de GLUT-4	(LI et al., 2007)
<i>Cinnamomum osmophloeum</i> (Lauraceae)	Folhas	Cáferol 3-O- β -D-glicopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -L-rampiranosil-7-O- α -L-rampiranosidol Cáferol 3-O- β -D-epifiranosil-(1 \rightarrow 2)- α -larabinofiranosil-7-O- α -L-rampiranosidol	Células 3T3-L1	α -Amipnectina IR- β GLUT4	\uparrow α -Amipnectina \uparrow Fosforilação de IR- β \uparrow Translocação de GLUT4	(LEE et al., 2009b)
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Lauraceae)	Casca da semente	Cinamaldeído	Ilhotas de Langerhans de ratos	Insulina	\downarrow Liberação de insulina	(ANAND et al., 2010)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Citrus japonicum</i> var. <i>australe</i> (Asteraceae)	Planta inteira	Heptadeca-1-ene-11,13-diene-8,9,10-triol Etil cateato Apigenina	Células 3T3-L1	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(LAI et al., 2014)
<i>Citrus subfolius</i> (Cistaceae)	Planta inteira	Ácido trans-cinâmico 7-Metoxiapigenina 4'-Metoxiapigenina 7,4'-Dimetoxiapigenina 3,4'-Dimetoxicâncerol 3,7,4'-Trimetoxicâncerol 3,7,3'-Trimetoxiquercetina	Células 3T3-L1 Células HEC-1B	Captação de glicose Receptores RXR PPAR γ PPAR δ	↑ Captação de glicose ↑ PPAR γ	(KÜHN et al., 2011)
<i>Citrus grandis</i> (Rutaceae)	Folhas	Rosifolina Cosmosina	Células 3T3-L1	GLUT4 Adiponectina IR- β	↑ Translocação de GLUT4 ↑ Adiponectina ↑ p-IR β	(RAO et al., 2011)
<i>Citrusena</i> <i>harmoziana</i> (Rutaceae)	Raízes	Heptafilina 7-Metoxiheptafilina Nordentratina	Células L6	Captação de glicose PI3K p38 MAPK	↑ Captação de glicose ↑ PI3K ↑ p38 MAPK	(NOIPHA et al., 2010)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Cleome thoceryflora</i> (Clemnaceae)	Partes aéreas	Isoramnetina-3-O- β -D-glicosídeo Quercetina-3'-metoxi-3-O-(4'-acetilramnosídeo)-7-O- α -ramnosídeo Cásterol-4'-metoxi-3,7-diramnosídeo 1-Hidroxi-guai-3,10 (14)-dieno (2,4 E) Estigmasta-5,8-dien-3- β -ol Tetracladiol (6-hidroxiarndol) (1 α ,5 β -guai-10 (14)-eno-4 β ,6 β -diol)	Células C2C12 Células 3T3-L1	Captação de glicose Adipogênese	↑ Captação de glicose ↑ Adipogênese	(MOTAAL, EZZAT, HADDAD, 2011)
<i>Coffea lacrymosa-jolii</i> (Rubiaceae)	Sementes	Ácido 9-Hidroxi-(10E,12E)-octadecadienoico	Células HEK293 Células 3T3-L1	PPAR γ Adipogênese	Agonista de PPAR γ ↑ Atividade de PPAR γ ↑ Adipogênese	(YOKOI et al., 2009)
<i>Commiphora wightii</i> (Burseraceae)	Resina	Gugulsterona Z Gugulsterona E	Músculo peitoral de rato Células 3T3-L1	Captação de glicose PPAR α PPAR γ Adipogênese	↑ Captação de glicose ↑ PPAR γ ↓ Adipogênese	(SHARMA et al., 2009)
<i>Commiphora wightii</i> (Burseraceae)	Resina	Epi-mukulina Diassartemina (Z)-Gugulsterona	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(EL-MEKAWY et al., 2013)
<i>Coffea chinensis</i> (Rubiaceae)	Rizomas	Berberina Coptisina Jatrofina Ácido Ferulico	Células HepG2	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(CHEN et al., 2012)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Coptis chinensis</i> (Ranunculaceae)	Raízes	Coptisnina Berberina Octadecil cafeato	Células C2C12	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(YANG et al., 2014a)
<i>Coptis chinensis</i> (Ranunculaceae)	Rizomas	Berberina Epiberberina Magnoflorina Coptisina	PTP1B	PTP1B	↓ PTP1B	(CHOI et al., 2015)
<i>Cornus officinalis</i> (Cornaceae)	Frutas	Quercetina 3-O-β-D-(6'- <i>n</i> -Butil glicuronídeo) (-)-Epicatequina-3-O-galato Loganina (7 <i>R</i>)- <i>n</i> -Butil Moronisídeo Ácido Galico Ácido Cafeico Ácido Cafáico monometil éster Ácido Oleanólico β-Sitosterol Cornusida Ácido butoxisaccínico	Músculo sóleo de rato Células BRIN- BD11 Células H4IIE	Captação de glicose PEPCK Apoptose de células β	↑ Captação de glicose ↓ PEPCK mRNA ↓ Apoptose de células β	(LIN et al., 2011)
<i>Corylelobium melanoxylon</i> (Dipterocarpaceae)	Tronco Casca	Vaticanol A Vaticanol E	α-Glicosidase Cristalino de rato Lipase pancreática de suíno	α-Glicosidase Aldose reductase Lipase	↓ α-Glicosidase ↓ Aldose reductase ↓ Lipase	(MATSUDA et al., 2009)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Crotalaria pinnatifida</i> (Rosaceae)	Frutas	Ácido 3-epicorostólico	α -Glicosidase PTP1B	α -Glicosidase PTP1B	↓ α -Glicosidase ↓ PTP1B	(CHOWDHURY et al., 2014)
<i>Cucurbita mochoana</i> (Cucurbitaceae)	Sementes	(22E,24R)-24-metil-6 β -metoxi-5 α -colesta-7,22-dieno-3 β ,5-diol 3 β -hidroxi-(22E,24R)-ergosta-5,8,22-trien-7-ona Ácido ferúlico Siringaresinol	Células FL83B	Captação de glicose IRS-1 AMPK ACC-1	↑ Captação de glicose ↑ Fosforilação de IRS-1 ↑ Fosforilação de AMPK ↑ Fosforilação de ACC-1	(CHANG et al., 2014)
<i>Cuminum cyminum</i> (Apiaceae)	Sementes	Cuminaldeído	α -Glicosidase Crustalino de rato	α -Glicosidase Aldose redutase	↓ α -Glicosidase ↓ Aldose redutase	(LEE, 2005)
<i>Cuminum cyminum</i> (Apiaceae)	Sementes	Cuminaldeído Cuminoil	Células de Langerhans de rato	Insulina	↑ Insulina	(PATIL et al., 2013)
<i>Cyathochaeta phalerata</i> (Cycatheaceae)	Sementes	Cáferol 3-neoperidosido	Músculo sóleo de rato	Captação de glicose Glicogénio PI3K PKC MEK	↑ Captação de glicose ↑ Glicogénio ↑ PI3K ↑ PKC	(ZANATTA et al., 2008)
<i>Cyclocarya paliurus</i> (Cyclocaryaceae)	Casca	3-Hidropterolactona Ácido Vanílico Quercetina Miricetina	α -Glicosidase Glicogénio fosforilase	α -Glicosidase Glicogénio fosforilase	↓ α -Glicosidase ↓ Glicogénio fosforilase	(LI et al., 2011)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Cyclocarya paliurus</i> (Juglandaceae)	Folhas	Ácido Ciclocárico B Ciclocaricosídeo H	Células 3T3-L1	Captação de glicose AMPK Insulina	↑ Captação de glicose ↑ AMPK ↑ Insulina	(ZHU et al., 2015)
<i>Cyperus rotundus</i> (Cyperaceae)	Rizomas	(2 <i>R,S</i> ,3 <i>S</i>)-3',4',5',6',7',8'-hexahidroflavano Cassigrol E Esquippasina A Esquippasina B	α-Glicosidase α-Amilase	α-Glicosidase α-Amilase	↓ α-Glicosidase ↓ α-Amilase	(TRAN et al., 2014)
<i>Daemonorops draco</i> (Palmaceae)	Resina	Dracoflavano B	α-Amilase α-Glicosidase	α-Amilase α-Glicosidase	↓ α-Amilase ↓ α-Glicosidase	(TOH et al., 2015)
<i>Dalbergia odorifera</i> (Leguminosae)	Cerne	Medicarpina Formononetina Macroulatol Liquigeminina (3 <i>R</i>)-Calusequimona Tectorigenina	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(CHOI et al., 2010)
<i>Daucus carota</i> (Apiaceae)	Raízes	Falcarinol Falcarindiol	Células 3T3-L1 Músculo de suíno	Captação de glicose PPAR-γ Adiponectina	↑ Captação de glicose ↑ PPAR-γ ↑ Adiponectina	(EL-HOURI et al., 2015)
<i>Deguelia rugifolens</i> (Fabaceae)	Folhas	Lonicocarpeno 3',5'-dimetoxi-4'- <i>O</i> -prenil-trans-stilbeno	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(PEREIRA et al., 2012)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Dillenia indica</i> (Dilleniaceae)	Folhas	Ácido betulinico Quercetina β -Sitosterol Estigmastrol	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	\downarrow α -Glicosidase \downarrow α -Amilase	(KUMAR, KUMAR, PRAKASH, 2013)
<i>Dioscorea bulbifera</i> (Dioscoreaceae)	Bulbo	Diosgenina	α -Amilase α -Glicosidase	α -Amilase α -Glicosidase	\downarrow α -Amilase \downarrow α -Glicosidase	(GHOSH et al., 2014)
<i>Diospyros kaki</i> (Ebenaceae)	Folhas	Vomifoliol 9-O- α -arabinoxifuranosil (1 \rightarrow 6)- β -D-glicopiranosida	Células 3T3-L1 Células HepG2 α -Glicosidase	Captação de glicose Adipogênese α -Glicosidase	\uparrow Captação de glicose \uparrow Adipogênese \downarrow α -Glicosidase	(WANG et al., 2011)
<i>Dolichandrone falcata</i> (Bignoniaceae)	Cerne	Doicandrosideo-A	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(APARNA et al., 2009)
<i>Ducrosia amabilifolia</i> (Apiaceae)	Sementes Folhas	Psoraleno 5-Metoxipsoraleno Imperatorina Isooxipeucedanina Oxpeucedanintrato	α -Glicosidase α -Amilase β -galactosidase	α -Glicosidase α -Amilase β -galactosidase	\downarrow α -Glicosidase \downarrow α -Amilase \downarrow β -galactosidase	(SHALABY et al., 2014)
<i>Echinacea purpurea</i> (Asteraceae)	Flores	Ácido dodeca-2E,4E-dienoico isobutilamida Ácido hexadeca-2E,9Z,11Z,14E-tetraenoico isobutilamida	Células 3T3-L1 Fibroblastos	PPAR- γ Captação de glicose	\uparrow PPAR- γ \uparrow Captação de glicose	(CHRISTENSEN et al., 2009)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Echinacea purpurea</i> (Asteraceae)	Raízes	Ácido dodeca-2E,4E,8Z,10E-tetraenoico 2-metilbutilamida Ácido dodeca-2E,4E,8Z,10Z-tetraenoico 2-metilbutilamida Ácido dodeca-2E,4E,8Z-trienoico isobutilamida Ácido dodeca-2E,4E-dienoico isobutilamida	Células 3T3-L1	Captação de glicose PPAR γ C/EBP- α aP2 Adiponectina GLUT1 GLUT4 SCD1	↑ Captação de glicose ↑ PPAR γ ↑ C/EBP- α ↑ aP2 ↑ Adiponectina ↑ GLUT1 ↑ GLUT4 ↓ SCD1	(KOTOWSKA et al., 2014)
<i>Echinocloa ariflis</i> (Poaceae)	Sementes	N-p-Cumaryl serotonina Ferulil serotonina Tricina Luteolina Ácido 3,4-Diidroxi benzoico	α -Glicosidase Células Caco-2	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(SEO et al., 2015)
<i>Echlonia maxima</i> (Laminariaceae)	Planta inteira	Floroglicanol Dibenzo [1,4] dioxina-2,4,7,9-tetraol Ectol	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(RENGASAMY et al., 2013)
<i>Edgeworthia gardneri</i> (Thymelaeaceae)	Flores	7-Hidroxi-4'-metoxiflavona Umbeliferona Ácido pentadecanoico	Células HeLa	PPAR γ PPAR β	↑ PPAR γ ↑ PPAR β	(GAO et al., 2015)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Edgeworthia garahnei</i> (Thymelaeaceae)	Flores	Dafnoretina-5-O- β -D-glicopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glicopiranosídeo Umbeliferona Edgewortina Dafnoretina Edgewortina	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	\downarrow α -Glicosidase \downarrow α -Amilase	(ZHAO et al., 2015)
<i>Edgeworthia garahnei</i> (Thymelaeaceae)	Flores	Garbaterol A Ácido 8-(3-O,4-benzenediol)-propionato metil éster)-cumarina-7- β -D-glicosídeo Tilirossida Ácido 4-Hidroxibenzóico 4-Hidroxibenzaldeído Ácido <i>trans</i> - β -Hidroxicinâmico Cânferol Quercetina Ácido Cafeico (+)-Lanicresinol Isoquercetina Cânferol-3-O- β -D-glicosídeo Rutina Cânferol-3-rutinosídeo	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(MA et al., 2015)
<i>Elephantopus mollis</i> (Asteraceae)	Planta inteira	Ácido 3,4-di-O-cafeoil quinico	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(OOI et al., 2011)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Eleutheria americana</i> (Iridaceae)	Bulbos	Eleuteriosídeo A	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(HEYAMA, GUNAWAN-PUTERI, KAWABATA, 2011)
<i>Embelia ribes</i> (Myrsinaceae)	Folhas	Embelamida Cámbrol Quercetina Azelina Quercitrina (+)-Taxifolina (-)-Epicatequina (+)-Siringaresinol- β -D-glicosídeo (+)-Siringaresinol	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(DANG et al., 2015)
<i>Erobortia japonica</i> (Rosaceae)	Folhas	Cinchonina Ib	Células INS-1	Insulina	\uparrow Insulina	(QA'DAN et al., 2009)
<i>Evrazamia microphylla</i> (Apocynaceae)	Folhas	Conoflina	Células de Langerhans suína	Insulina	\uparrow Insulina	(KAWAKAMI et al., 2010)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Erythrina abyssinica</i> (Leguminosae)	Casca da semente	(2S)-5,7-dihidroxi-3'-prenil-2''-ξ. (4''hidroxisopropil)dihidrofurano[1'',3'',4'',5'] flavanona (2S)-5,7-dihidroxi-3'-metoxi-2''-ξ-(4''). hidroxisopropil)dihidrofurano[1'',3'',4'',5'] flavanona (2S)-5,7-dihidroxi-3'-prenil-2''-ξ-(4''). hidroxisopropil)-3''-hidroxi- dihidrofurano[1'',3'',4'',5'] flavanona; Eritrissina C Abissinina III	PTPIB Células de ovário de hamster chinês	PTPIB IR-β	↓ PTPIB; ↑ Fosforilação de IR-β	(CUI et al., 2010)
<i>Erythrina abyssinica</i> (Leguminosae)	Casca de semente	Eritrissina N Eritrissina F Sigmoidina K Iscojagol Eripegina F	Células C2C12	AMPK	↑ Fosforilação de AMPK	(NGUYEN et al., 2010)
<i>Erythrina additiconae</i> (Leguminosae)	Casca de semente	Orientanol E 2,3-Dihidroauriculatina 5,2',4'-tridroxí-6-(7',-dimetilalil)-2''-2''- dimetildihidropirano[5'',6'']isoflavanona	PTPIB	PTPIB	↓ PTPIB	(BAE et al., 2006)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Erythrina mitchelliana</i> (Leguminosae)	Casca de raízes	Abissinoma-V.4'-O-metil éter Abissinoma-IV.4'-O-metil éter Abissinoma-V Abissinoma-IV Esiginoidina E Abissinoma-VI.4'-O-metil éter Alpinisioflavona	PTPIB	PTPIB	↓ PTPIB	(NA et al., 2006b)
<i>Erythrina senegalensis</i> (Fabaceae)	Casca de sementes	8-Prenylacetona Auricularina Erisenegalensina O Erisenegalensina D Derrona 6,8-Diprenilgenisteina	DGAT 1	DGAT 1	↓ DGAT 1	(OH et al., 2009)
<i>Euclea unguilata</i> (Ebenaceae)	Casca da raiz	Ácido α -Aurina-3-O- β -(5-hidroxi) ferulico Epicatequina	Células C2C12 α -Glicosidase	Captação de glicose α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(DEUTSCHLANDER et al., 2011)
<i>Eugenia jambolana</i> (Myrtaceae)	Sementes	Iso-oenotena C Oenotena C Comusina B Svertisina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(OMAR et al., 2012)
<i>Euonymus alatus</i> (Celastraceae)	Não descrito	Cânferol Quercetina	Células 3T3-L1 Células CV-1	Captação de glicose Adipogênese PPAR γ	↑ Captação de glicose Agonismo para PPAR γ	(FANG; GAO; ZHU, 2008)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Materiais	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Euonymus alatus</i> (Celastraceae)	Cortica	Lupesoma Lupseol Ácido <i>p</i> -Propionbenzoico 5,4,5'-tridroxil-[3'',8''-dihidroxiacumarina]- (6'',7'',8'')-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-flavan-3-ol Tetradecil(<i>E</i>)-ferulato 2 <i>R</i> -metilofenol Epi-lupseol Ácido <i>p</i> -Cumarico Dihidroxi-8- <i>C</i> -glicoxilicoflavona	PTP1B α -Glicosidase	PTP1B α -Glicosidase	↓ PTP1B ↓ α -Glicosidase	(JEONG et al., 2015)
<i>Euphorbia hirta</i> (Euphorbiaceae)	Planta inteira	Quercetina Dimetoxi quercetina Hirtacumaroflavonóide Hirta-flavonóides-B	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(SHELIYA et al., 2015)
<i>Euphorbia kentsi</i> (Euphorbiaceae)	Raízes	Eufano-3 β ,20-dihidroxi-24-ene Kansunona Eufol Causenona (2 <i>4R</i>)-Eufa-8,25-dieno-3 β ,24-diol (2 <i>0R</i> ,23 <i>E</i>)-Eufa-8,23-dieno-3 β ,25-diol	11 β -HSD1 11 β -HSD2	11 β -HSD1 11 β -HSD2	↓ 11 β -HSD1 ↓ 11 β -HSD2	(GUO et al., 2012)
<i>Fagonia cretica</i> (Zygophyllaceae)	Partes aéreas	Ácido Quinóico Estigmasterol Ácido Quinóico 3 β - <i>O</i> - β -D-glicopiranosida Ácido Quinóico 3 β - <i>O</i> - β -D-glicopiranosil-(2 <i>8</i> →1)- β -D-glicopiranosil éster	DPP-4	DPP-4	↓ DPP-4 activity	(SALEEM et al., 2014)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Faziza polycarpa</i> (Araliaceae)	Folhas Galhos	Ácido 3 α -acetoxiolean-9,12-dien-2 β -oico Ácido 3 α -acetoxi-24-formilolean-11,13(18)-dien-2 β -oico 3 α -Acetoxiolean-11-en-2 β ,15 β -olida Ácido 3 α -acetoxi-11 α -metoxiolean-12-en-2 β -oico Ácido 3 α -acetoxi olean-11,13(18)-dien-2 β -oico	Células FL63B	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(CHENG et al., 2013)
<i>Ficus deltoidea</i> (Moraceae)	Folhas	Vitexina Isovitexina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(CHOO et al., 2012)
<i>Fraxinus excelsior</i> (Oleaceae)	Sementes	Excelsioid B Nuzenida GIB GIS Oleocidep dimetil éster	Células 3T3-L1 Células HEK-293	Captação de glicose Adipogênese PPAR α	↓ Adipogênese ↑ PPAR α	(BAI et al., 2010)
<i>Garcinia cowa</i> (Clusiaceae)	Flores	α -Mangostina β -Mangostina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(SRIVATEP et al., 2015)
<i>Garcinia kola</i> (Clusiaceae)	Cascas das sementes	3',4',4'',5',5'',7',7''-Heptaidroxi-3,8-biflavonaona	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(ANTIA et al., 2010)
<i>Garcinia mangostan</i> (Clusiaceae)	Sementes	α -Mangostina γ -Mangostina Gartanna Esmestaxantona A	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(RYU et al., 2011)
<i>Galearia parviflora</i> (Asteraceae)	Planta inteira	Galmucosida B	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(FERHEEN et al., 2009)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgoaceae)	Folhas	Ácido gincólico	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(SUKITO, TACHIBANA, 2014)
<i>Glycyrrhiza inflata</i> (Fabaceae)	Raízes	Licodhialcona E	Células 3T3-L1 Células C3H10T1/2 Células CV1	Diferenciação de 3T3-L1 e C3H10T1/2 Akt Lipídeos PPAR γ	\uparrow Diferenciação de 3T3-L1 \uparrow Diferenciação de C3H10T1/2 \uparrow PPAR γ \uparrow PPAR γ	(PARK et al., 2012)
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (Leguminosae)	Raízes	Glicetbenzofurama Gisoflavona	PTP1B	PTP1B	\downarrow PTP1B	(LI et al., 2010)
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (Leguminosae)	Rizomas	Licodhialcona A Genisteína Licodhialcona B Licodhialcona C Licodhialcona D Licodhialcona E Licoflavona B Licoflavona C	α -Glicosidase PTP1B	α -Glicosidase PTP1B	\downarrow α -Glicosidase \downarrow PTP1B	(GUO et al., 2015)
<i>Gymnema sylvestre</i> (Asclepiadaceae)	Sementes	Gimsilvestrosida A Gimsilvestrosida B Gimsilvestrosida C Gimsilvestrosida D	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(XU et al., 2015b)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Cynocitrinus pentaphyllum</i> (Cucurbitaceae)	Planta inteira	(23S)-3 β ,20,21 ξ -Triidroxi-19-oxo-21,23-epoxidammarano-24-eno (20S,24S)-3 β ,12 β ,20,24-Epoxidammarano 25-triol (20S,24S)-3 β ,12 β ,20,24-Epoxy-12,25 dihidroxidammarano (20S),3 β ,21-triidroxy-25 metoxidammarano-23-eno (20S)-3 β ,12 β ,12,25-Dihidroxidamar-23-eno Ácido (20S)-3 β ,20,23 ξ -triidroxidamarano-24-en-21-oxo-21,23 lactona Ácido (20R)-3 β ,20,23 ξ -triidroxidammarano-24-en-21-oxo-21,23 lactona	PTPIB	PTPIB	↓ PTPIB	(HUNG et al., 2009)
<i>Cynocitrinus pentaphyllum</i> (Cucurbitaceae)	Folhas	Damulina A Damulina B	Células L6	Captação de glicose AMPK fosforilada GLUT4	↑ Captação de glicose ↑ AMPK fosforilada ↑ GLUT4	(NGUYEN et al., 2011)
<i>Cynocitrinus pentaphyllum</i> (Cucurbitaceae)	Partes aéreas	Gipensapogenina E Gipensapogenina G Ácido 3 β -hidroxietio-17 β -damaranico Gipensapogenina A Gipensapogenina B	PTPIB	PTPIB	↓ PTPIB	(ZHANG et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Gynura sibirica</i> (Asteraceae)	Partes aéreas	Ácido 3,4-dicafeoilquinico Ácido 4,5-dicafeoilquinico Metil 3,4-dicafeoilquisato Metil 4,5-dicafeoilquisato Ácido 3-O-p-cumaroilquinico Ácido 3,5-dicafeoilquinico	α -Glucosidase PTP1B	α -Glucosidase PTP1B	↓ α -Glucosidase ↓ PTP1B	(CHEN et al., 2014a)
<i>Gynura sibirica</i> (Asteraceae)	Folhas	Quercetina Cianferol-3-O- β -D-glicopiranosídeo Cianferol-3-O-rutinosídeo Rutina Ácido 3,5-dicafeoilquinico metil éster	α -Glucosidase	α -Glucosidase	↓ α -Glucosidase	(TAN et al., 2013)
<i>Hedera nepalensis</i> (Araliaceae)	Partes aéreas	Lupenol	DPP-4	DPP-4	↓ DPP-4	(SALEEM et al., 2014)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Helicrysum arenarium</i> (Asteraceae)	Flores	Arenarinosida V Arenarinosida VI Arenarinosida VII Arenarinosida III Chalconarigenina 2'- <i>O</i> -β-D-glicopiranosida Chalconarigenina 2',4'-di- <i>O</i> -β-D-glicopiranosida Apigenina 7- <i>O</i> -β-D-glicopiranosida Ácido apigenina 7- <i>O</i> -β-D-glicopiranosiduronico metil éster Apigenina 7- <i>O</i> -gentiobiosida Luteolina 7- <i>O</i> -β-D-glicopiranosida 6-Hidroxluteolina 7- <i>O</i> -β-D-glicopiranosida 6-Hidroxi-3- <i>O</i> -metiluteolina-7- <i>O</i> -β-D-glicopiranosida Cânferol 3- <i>O</i> -gentiobiosida Cânferol 3,7-di- <i>O</i> -β-D-glicopiranosida Cânferol 3,4'-di- <i>O</i> -β-D-glicopiranosida Cânferol 3- <i>O</i> -β-D-glicopiranosil-(1→3)-β-D-glicopiranosida Quercetina 3- <i>O</i> -β-D-glicopiranosida Quercetin 3,3'-di- <i>O</i> -β-D-glucopyranoside Aureusidin 6- <i>O</i> -β-D-glucopyranoside	DPP-4	DPP-4	↓ DPP-4 activity	(MORIKAWA et al., 2015b)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Hibiscus matabalis</i> (Malvaceae)	Folhas	Ácido ferúlico	Células L6	Captação de glicose Resistência à insulina IR- β IRS-1 PI3K PDK1 Akt HMGAI	↑ Captação de glicose ↓ Resistência à insulina ↑ IR- β ↑ IRS-1 ↑ PI3K ↑ PDK1 ↑ Akt ↓ HMGAI	(GOGOI et al., 2014)
<i>Foliarlykenia antiojivernica</i> (Apocynaceae)	Sementes	Ácido 5-cafeoilquinico	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	↓ α -Glicosidase ↓ α -Amilase	(KUMAR et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Holarrhena curtitzii</i> (Apocynaceae)	Vagens	Ácido 3β-Hidroxi-11α-hidroperoxiolean-12-en-28-óico Ácido 3β-hidroxi-11α-hidroperoxursan-12-en-28-óico Esgualeno β-Aminina acetato α-Aminina acetato Lupol acetato Lupol Lanosta-7,24-dien-3β-ol 24-Metilspolignanstanol Ácido oleanólico Ácido ursólico (-)-Galocatequina	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(SRISURICHAN; PORNPAKAKUL, 2015)
<i>Horsfieldia macrobotrys</i> (Myrsinaceae)	Frutas	1-(2,4,6-trihidroxifenil)-9-fenylnonan-1-one Malabaricone A	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(RAMADHAN; PHUWAPRAISIRISA N, 2015a)
<i>Horsfieldia macrobotrys</i> (Myrsinaceae)	Cascas das sementes	Horsfieldona A Mangaiona D	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(RAMADHAN; PHUWAPRAISIRISA N, 2015b)
<i>Hydnocarpus wightiana</i> (Achariaceae)	Sementes	Luteolina Isohidrocarpina	α-Glicosidase N-Acetil-β-D-glicosaminidase	α-Glicosidase N-Acetil-β-D-glicosaminidase	↓ α-Glicosidase ↓ N-Acetil-β-D-glicosaminidase	(REDDY et al., 2005)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Hydrangea macrophylla</i> (Hydrangeaceae)	Folhas	Hidraengenol	Células 3T3-L1	Captação de glicose Adiponectina PPAR γ GLUT4 IL-6	↑ Captação de glicose ↑ Adiponectina ↑ mRNA PPAR γ ↑ mRNA GLUT4 ↓ mRNA IL-6	(ZHANG et al., 2007)
<i>Hypericum arcyon</i> (Hypericaceae)	Planta inteira	Câferol Ácido ursólico	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(KANG; SONG; ZHANG, 2011)
<i>Hypericum scabrum</i> (Hypericaceae)	Partes aéreas	Quercetina	PTPIB	PTPIB	↓ PTPIB	(JIANG et al., 2015)
<i>Ilex kudingcha</i> (Aquifoliaceae)	Folhas	Ácido 3-Cafeoilquinico Ácido 4-Cafeoilquinico Ácido 5-Cafeoilquinico Ácido 3,4-Dicafeoilquinico Ácido 3,5-dicafeoilquinico Ácido 4,5-dicafeoilquinico	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(XU et al., 2015a)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Impatiens balsamina</i> (Balsaminaceae)	Flores	Metil-2-O-(4-hidroxibenzoil)-2,4,6-trihidroxiacetato Metil-2-O-(4-hidroxibenzoil)-4-O-β-D-glicopiranosil-6-hidroxiacetato (6-O-p-cumaroil)-β-D-glicopiranosil-2-O-(4-hidroxibenzoil)-4-O-β-D-glicopiranosil-6-hidroxiacetato Ácido 4-O-β-D-glicopiranosil-2,6-dihidroxiacetico Câmfrol Quercetina Câmfrol-3-O-glicosídeo Câmfrol-3-O-rutinosídeo Rutina Diodromirictina Miricetina	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(LI et al., 2013b)
<i>Ipomoea carnea</i> (Convolvulaceae)	Partes aéreas	Caicocósida I Caicocósida II Caicocósida III Caicocósida IV	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(PAN et al., 2015)
<i>Iris lortyi</i> (Iridaceae)	Planta inteira	Arbomona 5,7-Diidroxi-2',6'-dimetoxisoflavona Irisotol A	α-Glicosidase	α-Glicosidase Glycation	↓ α-Glicosidase ↓ Glycation	(MOSHUIZZMAN et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Iris sanguinalis</i> (Iridaceae)	Planta inteira	Canferol 8-Metoxycoumestrol Iriside A	α -Glicosidase	α -Glicosidase Glicação	\downarrow α -Glicosidase \downarrow Glicação	(MOSHUZZMAN et al., 2013)
<i>Jatropha gossypifolia</i> (Euphorbiaceae)	Folhas	5,7,4-Triidroxil-3',5'-dimetoxiflavanona	Células C2C12	Captação de glicose	\uparrow Captação de glicose	(GRANADOS et al., 2015, p. 20)
<i>Kalopanax pictum</i> (Araliaceae)	Casca de sementes	6 β ,16 α -Diidroxil-hederagenina 3-O- β -D-glicuronopiranosida Ácido 3-O- β -D-glicuronopiranosil-2 β -O- β -D-glicopiranosil-6 β ,16 α -diidroxil oleamílico 3-O- β -D-Galactopiranosil(1 \rightarrow 3)- α -L-arabopiranosil hederagenina 2 β -O- β -D-glicopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glicopiranosil éster Cauloflicetina Hederagenina Hederagenina 3-O- α -L-arabopiranosida Dipsacussaponina A Cussenosida B Caulonida D	Células HepG2	PPAR	\uparrow PPAR α ; \uparrow PPAR γ ; \uparrow PPAR δ	(QUANG et al., 2011)
<i>Kigelia pinnata</i> (Bignoniaceae)	Galhos	7-Hidroxi aucumol Catalpol Espicosida Vernonosida	Células L6	GLUT4	\uparrow Translocação de GLUT4	(KHAN et al., 2012)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Krameria lappacea</i> (Krameriaceae)	Raízes	Ratanafenol III	PTP1B Células C2C12	PTP1B Captação de glicose IR	↓ PTP1B ↑ Captação de glicose ↑ IR	(HEISS et al., 2012)
<i>Lactuca sariva</i> (Asteraceae)	Folhas	Ácido clorogênico	Células H4IIE	Glicose	↓ Glicose	(CHENG et al., 2014a)
<i>Lagerstroemia speciosa</i> (Lythraceae)	Folhas	Lagerstroemina Fosfina B Staquirina Cauarimina 2,3-(<i>S</i>)-hexahidroxi-difenol- α - β -D-glicose Ácido 3- <i>O</i> -Metilglicico 4'-Sulfato Ácido 3- <i>O</i> -Metilglicico Ácido 3,4,3'-Tri- <i>O</i> -metilglicico 3,4,8,9,10-pentandroxi-benzo[<i>b</i>]piran-6-ona	Células 3T3-L1	Captação de glicose Adipogênese	↑ Captação de glicose ↓ Adipogênese	(BAI et al., 2008)
<i>Lagerstroemia speciosa</i> (Lythraceae)	Folhas	Ácido oleonólico Ácido arjunólico Ácido asiático Ácido masliânico Ácido cerosólico Ácido 23-hidroxiurólico	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	↓ α -Glicosidase	(HOU et al., 2009)
<i>Laminaria japonica</i> (Laminariaceae)	Rizoides	Butil isobutil ftalato	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(BU et al., 2010)
<i>Larix laricina</i> (Pinaceae)	Casca de sementes	Ácido 23-Oxo-3 α -hidroxicicloart-24-en-26-oico 13-Epitorulosol	Células 3T3-L1	Adipogênese Triglicerídeos	↑ Adipogênese	(SHANG et al., 2012)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Leonotis leonurus</i> (Lamiaceae)	Folhas	Marubina	Células INS-1	Insulina GLUT 2	↑ Insulina ↑ mRNA Insulina ↑ mRNA GLUT 2	(MINOPI et al., 2012)
<i>Ligusticum porteri</i> (Apiaceae)	Raízes	(Z)-3-butildifenetáida	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(BRUNDIS et al., 2011)
<i>Lindera aggregata</i> (Lauraceae)	Raízes	(+)-Linderaspirona A (-)-Linderaspirona A	Células HepG2	Resistência à Insulina IR Akt GSK-3 β	↓ Resistência à Insulina ↑ Fosforilação de IR ↑ Fosforilação de Akt ↑ Fosforilação de GSK-3 β	(WANG et al., 2010)
<i>Linum catharticum</i> (Linaceae)	Sementes	(+)-Secosolaricresinol diglicosídeo (+)-Secosolaricresinol Enterodiol Enterolactona	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	↓ α -Glicosidase ↓ α -Amilase	(HANO et al., 2013)
<i>Lippia nodiflora</i> (Verbenaceae)	Planta inteira	γ -Sitosterol	Ilichas de Langerhans de ratos	Insulina	↑ Insulina	(BALAMURUGAN; DURAI-PANDIYAN; IGNACIAMUTHU, 2011)
<i>Mechilia philippensis</i> (Lauraceae)	Folhas	Cáferol-3-O- α -L-(3'', 4''-di-E-p-cumaril)- ramnopiranosida Cáferol-3-O- α -L-(3'', E, 4'', Z-di-p-cumaril)- ramnopiranosida	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(LEE; LIN; CHEN, 2008)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Magnolia obovata</i> (Magnoliaceae)	Cascas	Honobiol	Células 3T3-L1	Adipogênese PPAR γ aP2 Adiponectina GLUT4 ERK1/2 Akt	↑ Adipogênese ↑ aP2 ↑ adiponectina ↑ GLUT4 ↑ ERK1/2 ↑ fosforilação de Akt	(CHOI et al., 2011)
<i>Melicope larrea- arvensis</i> (Rutaceae)	Folhas	(3,5,4'-tridroxí-8,3'-dimetoxi-7- β -metiltiut-2-enoxi)flavona	Células RIN 5F	Insulina	↑ Insulina	(GEORGE et al., 2015)
<i>Mezaspis gypsicoboides</i> (Cupressaceae)	Cones	Sugiol	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(BAJPAI, KANG, 2014)
<i>Mezaspis gypsicoboides</i> (Cupressaceae)	Cones	Taxuquinona	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(BAJPAI et al., 2015)
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	Carantiosida XI Momordicosida S Momordicosida T Momordicosida B	Células 3T3-L1 Células L6	GLUT4 AMPK	↑ Translocação de GLUT4 ↑ Fosforilação de AMPK	(TAN et al., 2008)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	Charantosida A Caravilosida III 7 β ,25-dihidroxicucurbita-5,23(E)-dien-19-al-3- O- β -D-alopiranosil Caravilosida II Momordicosida G Momordicosida F ₂ Goiaglicosida-b Momordicosida F ₁ Momordicosida I Momordicosida M Momordicosida A Momordicosida C Charantosida B Charantosida C	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(NHIEM et al., 2010)
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	Momordicosida X	Células MIN-6	Insulina	\uparrow Insulina	(MA et al., 2010)
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	Momordicina II Cuguaglicosida G	Células MIN-6	Insulina	\uparrow Insulina	(KELLER et al., 2011)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	(23E)- δ ,19-epoxicucurbita-6,23-diene-3 β ,25-diol 5 β ,19-epoxi-25-metoxi-cucurbita-6,23-diene-3 β ,19-diol 5 β ,19-epoxi-19,25-dimetoxicucurbita-6,23-diene-3 β -ol	Células FL83B	Captação de glicose AMPK α	↑ Captação de glicose ↑ AMPK α ↑ AMPK α fosforilada	(CHANG et al., 2011)
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	7 β ,25-dihidroxcucurbita-5,23(E)-dien-19-al 3-O- β -D-alopiranosídeo	Células CXC12	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(HSIAO et al., 2013)
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	BMT-1 BMT-17	Células L6 Células HeLa (LKB1 deficient)	AMPK	↑ Fosforilação de AMPK	(ISELI et al., 2013)
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	19-nor-cucurbita-5(10),6,8,22-(E),24-pentaen-3 β -ol Caravilagenina E	Células STC-1	GLP-1	↑ GLP-1	(HUANG et al., 2013)
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	5,19-epoxi-19,23-dimetoxicucurbita-6,24-diene-3 β -ol 5 β ,19 α -epoxi-19,23-dimetoxicucurbita-6,24-diene-3 β -ol (19 α ,23E)-5 β ,19-epoxi-19-metoxi-cucurbita-6,23,25-trien-3 β -ol (19 α ,23E)-5 β ,19-epoxi-cucurbita-6,23,25-trien-3 β -diol	PTPIB	PTPIB	↓ PTP1B	(ZENG et al., 2014)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	5 β ,19-epoxycucurbita-23-ene-7- <i>on</i> -3 β ,25-diol 3 β ,7 β ,25-trioxocucurbita-5,(23E)-diene-19-ol	Células H4IIE	Gliconeogênese	↓ Gliconeogênese	(CHEN et al., 2013)
<i>Morus alba</i> (Moraceae)	Frutas	Quercetina Isobavachalcona Morachalcona Jaboticabina Ácido p-Hidróxibenzoico	α -Glucosidase	α -Glucosidase	↓ α -Glucosidase	(WANG et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Morus alba</i> var. <i>tatarica</i> (Moraceae)	Cascas das raízes	4'-(6,6-dimetil-5-hidroxi-2-metilene)ciclohexilmetil)-3',5',6'-trihidroxi-2-arilbenzofurano 2'-(1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)-3'-metoxi-5',6'-dihidroxi-2-arilbenzofurano 2'-(6-hidroxi-3,7-dimetil-2,7-octadien-1-il)-3'-metoxi-5',6'-dihidroxi-2-arilbenzofurano 4'-(6-hidroxi-3,7-di-metil-2,7-octadien-1-il)-3',5',6'-trihidroxi-2-arilbenzofurano 2'-(6,7-dihidroxi-3,7-dimetil-2-octen-1-il)-3',5',6'-trihidroxi-2-arilbenzofurano 4'-(6,7-dihidroxi-3,7-dimetil-2-octen-1-il)-3',5',6'-trihidroxi-2-arilbenzofurano 2'-(6,7-dihidroxi-3,7-dimetil-2-octen-1-il)-3'-metoxi-5',6'-dihidroxi-2-arilbenzofurano Albafurano A Albafurano B Mulbetrofurano A Moracina I	α -Glicosidase PTP1B	α -Glicosidase PTP1B	↓ α -Glicosidase ↓ PTP1B	(ZHANG et al., 2014)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Morus alba</i> var. <i>izaurica</i> (Moraceae)	Casca das raízes	Morramina D Cawazona T Cawazona U Albanna D Albanna E Cawazona C Albanna A Mornigrol F	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(ZHANG et al., 2015c)
<i>Myristica fragrans</i> (Myristicaceae)	Semente	Ácido maso-diidroguanético Oobatenol	PTP1B Células 32D	PTP1B IR	\downarrow PTP1B \uparrow Fosforilação de IR	(YANG et al., 2006)
<i>Murraya koenigii</i> (Rutaceae)	Folhas	Marrarina	Células L6	Captação de glicose IR- β Resistência à insulina insulina PKC HMGAI PI3K PDK1 Akt NF- κ B	\uparrow Captação de glicose \uparrow IR- β \downarrow Resistência à insulina \downarrow PKC \uparrow HMGAI \uparrow PI3K \uparrow PDK1 \uparrow Akt \downarrow NF- κ B	(BISWAS et al., 2010)
<i>Murraya koenigii</i> (Rutaceae)	Folhas	Mahanimbina	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	\downarrow α -Glicosidase \downarrow α -Amilase	(DINESHKUMAR, MITRA, MAHADEVAPPA, 2010)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Nelumbo nucifera</i> (Nelumbonaceae)	Folhas	Nuciferina	Células de Langerhans de camundongos Células INS-1E	Insulina	↑ Insulina	(NGUYEN et al., 2012)
<i>Nelumbo nucifera</i> (Nelumbonaceae)	Sementes	Higenamina 4-O-β-D-glucosídeo	Células I β	Captação de glicose PI3K AMPK Receptor adrenérgico β2	↑ Captação de glicose ↑ Receptor adrenérgico β2	(KATO; INAGAKI; KAWABATA, 2015)
<i>Nigella glauca</i> (Ranunculaceae)	Sementes	Nigelladina A Nigelladina B Nigelladina C Nigelaquinomina	PTP1B	PTP1B	↓ PTP1B	(CHEN et al., 2014b)
<i>Paeonia suffruticosa</i> (Paeoniaceae)	Cascas das raízes	Palmitona Ácido ursólico Ácido betulínico Daucosterol Ácido oleaenólico β-sitosterol 30-Noredagermina	Células HepG2	Captação de glicose Glicogênio AMPK GSK-3β ACC	↑ Captação de glicose ↑ Glicogênio ↑ Fosforilação de AMPK ↑ Fosforilação de GSK-3β ↑ Fosforilação de ACC	(HA et al., 2009)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Paeonia suffruticosa</i> (Paeoniaceae)	Cascas de raízes	Paeonósida Aptopaeonósida 6-Metoxipaeoniflorigenona	Células HepG2	Captação de glicose Glicogênio AMPK GSK-3 β FAS	↑ Captação de glicose ↑ Glicogênio ↑ Fosforilação de AMPK ↑ Fosforilação de GSK-3 β ↓ Expressão de FAS	(HA et al., 2010)
<i>Panax notoginseng</i> (Araliaceae)	Folhas	Notoginsenosídeo-LY 20(R)-protopanaxadiol 20(R)-ginsenosídeo-Ra2 20(S)-ginsenosídeo-Mc	PTPIB	PTPIB	↓ PTP1B	(LI et al., 2014a)
<i>Pandanus tectorius</i> (Pandanaeae)	Frutas	(Z)-4-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metilbut-2-en-1-il)benzaldeído p-Hidroxi-benzaldeído Sinaldeído (E)-Ferulaldeído (E)-Sinapinaldeído Vanilina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(MAI et al., 2015)
<i>Paspiflora bogotensis</i> (Passifloraceae)	Folhas	Isoorientina Apigenina-6-C- α -L-ranopiranosil-(1 \rightarrow 2)-(6''-O-acetil)- β -D-glicopiranosida Isorientina Luteolina-6-C- α -L-ranopiranosil-(1 \rightarrow 2)-(6''-O-acetil)- β -D-glicopiranosida Isoorientina-2''-O-ranósida Isoorientina-2''-O-ranósida	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(COSTA et al., 2015)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Paganum harmala</i> (Zygophyllaceae)	Sementes	Ácido 4-Hidroxipecólico	Células L6	Captação de glicose GLUT4 IRS-1	↑ Captação de glicose ↑ Translocação de GLUT4 ↑ IRS-1	(NARESH et al., 2012)
<i>Paganum harmala</i> (Zygophyllaceae)	Sementes	Ácido 4-Hidroxipecólico	Células L6	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(SINGH et al., 2012)
<i>Pelliciera rhizophorae</i> (Pellicieraceae)	Folhas	α -Amirina β -Amirina Ácido ursólico Ácido oleanólico Ácido betulínico Cúmarol Quercetina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(LÓPEZ et al., 2015)
<i>Penstemon chinensis</i> (Saxifragaceae)	Partes aéreas	Pinocembrin-7-O-[[4",6"-hexahidroxidi-fenol]- β -D-glicose Pinocembrin-7-O-[[3"-O-galcol-4",6"-hexahidroxidi-fenol]- β -D-glicose Toungianina A	α -Amilase	α -Amilase	↓ α -Amilase	(HUANG et al., 2015)
<i>Petasites japonicus</i> (Asteraceae)	Sementes	Petasina	Células H4IIE Células 3T3-L1 Células C2C12	AMPK ACC	↑ Fosforilação de AMPK ↑ Fosforilação de ACC	(ADACHI et al., 2014)
<i>Psephodendron amurense</i> (Rutaceae)	Carcas	Ácido (3Z)-Octadec-9-enóico	PTPIB Fibroblastos de murinos	PTPIB	↓ PTPIB	(STEINMANN et al., 2012)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Plomiz stewartii</i> (Lamiaceae)	Planta inteira	Stewartisida Stewartisina A Stewartisina B Stewartisina C Luarifoliosida Notocamosina A Isoramnetina-3-glicosídeo Tilirosida Ácido Caféico Ácido p-Hidroxibenzoico Ácido oleonólico	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(JABEEN et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Phlomis tuberosa</i> (Lamiaceae)	Raízes	14-Hidroxiabieta-8,11,13-triene-11-carbaldeído- 18-oxo-12-carboxi-13-(1-hidroxi-1-metil- lactona 14-Hidroxiabieta-8,11,13-triene-17-oxo-12- carboxi-13-(1-hidroxi-1-metil- lactona Ácido 14,16-Dihidroxiabieta-8,11,13-triene- 15,17-dioico Flomisel Ácido Flomisico 15,16-Epoxi-8,13(16),14-labdatriano Acteosida Isacteosida Luisolina Quercetina-3-ramnosida Flavoglaucina Tetraidosauglaucina Diidroauglaucina 2-(2',3'-epoxi-1'-heptenil)-6-hidroxi-5-(3'-metil- 2'-butenil) benzaldeído Ácido Morólico Ácido Moronico	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(YANG et al., 2013b)
<i>Phoradendron reichembacianum</i> (Loranthaceae)	Partes aéreas	Ácido Morólico Ácido Moronico	11 β -HSD 1	11 β -HSD 1	\downarrow 11 β -HSD 1	(RAMÍREZ- ESPINOSA et al., 2013)
<i>Piper longum</i> (Piperaceae)	Frutas	(2E,4Z,8E)-N-(9-(3,4-metilendioxi-fenil)-2,4,8- nonatrienoil)piperidina Piperonalina	Microsomas de fígado de ratos	DGAT	\downarrow DGAT	(LEE et al., 2006)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Piper longum</i> (Piperaceae)	Frutas	Apigenina 7, 4'-dimetil éter	Células L6 Células 3T3-L1 α -Glicosidase α -Amilase	Captação de glicose glicose α -Glicosidase α -Amilase Adipogênese	↑ Captação de glicose ↓ α -Glicosidase ↓ α -Amilase ↓ Adipogênese	(KRISHNA, JOY, SUNDARESAN, 2014)
<i>Piper nigrum</i> (Piperaceae)	Frutas	Piperoleína B	Microsomas de fígado de ratos	DGAT	↓ DGAT	(LEE et al., 2006)
<i>Piper retrofractum</i> (Piperaceae)	Folhas	Deidropiperonalina 2(R)-3-(4'-O- β -D-glicopiranosil-3'-metoxifenil)propano-1,2-diol 2(S) isoeptanol 2-O- β -D-xilopiranosil (1-6)-O- β -D-glicopiranosida Isoeptanol 2-O- β -D-apiofuranosil (1-6)-O- β -D-glicopiranosida 3,4-diidroxiailbenzeno 1,2-di-O- β -D-glicopiranosil-4-ailbenzeno Iaquinosa Benzil-O- β -D-glicopiranosida Icarisida F2 Dindromifolol-O- β -D-glicopiranosida Isopropil O- β -D-glicopiranosida Isopropil primeveroside n-butil O- β -D-glicopiranoside	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(LUYEN et al., 2014)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Piper sarmentosum</i> (Piperaceae)	Folhas	Chaptupirrolidona A Chaptupirrolidona B	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(DAMSUD; ADISAKAWATTANA; PHUWAPRAIRISISA N, 2013)
<i>Piptaria integrifolia</i> (Anacardiaceae)	Galhos	Ácido Pistagremico	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(UDDIN et al., 2012)
<i>Plumbago depressa</i> (Plumbaginaceae)	Sementes	Plantadeptrato A Plumbagua D Ácido Plumbagogaizidinio	α -Glicosidase Hepatócitos de ratos	α -Glicosidase Gliconeogênese	\downarrow Gliconeogênese	(ZHENG et al., 2015)
<i>Polygonatum odoratum</i> (Asparagaceae)	Raízes	(3 <i>R</i>),5,7-diidroxil-6-metil-8-metoxil-3-(4'- hidroxilbenzil)-croman-4-ona (3 <i>R</i>),5,7-diidroxil-6,8-dimetil-3-(4'- hidroxilbenzil)-croman-4-ona (3 <i>R</i>),5,7-diidroxil-6-metil-3-(4'-hidroxilbenzil)- croman-4-ona Poligutaona D	Células IAR.20	AMPK	\uparrow AMPK	(GUO et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Polygonum hyrcanicum</i> (Polygonaceae)	Partes aéreas	Quercetina Myricetina N-trans-Catecol-irramina Quercetina 3-O- α -L-(3", 5"-diacetil-arabinofuranosida) Quercetina 3-O- α -L-(3"-acetilarabinofuranosida) Myricetina 3-O- α -L-(3", 5"-diacetil-arabinofuranosida) (+) Catequina (-) Galocatequina Miricetina 3-O- β -D-galactopiranosida Miricitrina Quercetina 3-O- β -D-galactopiranosida Miricetina 3-O- α -L-arabinofuranosida Avicularina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(MORADI- AFRAPOLI et al., 2012)
<i>Pongamia pinnata</i> (Fabaceae)	Frutas	Pongamol Carajina	PTPIB	PTPIB	\downarrow PTPIB	(TAMRAKAR et al., 2008)
<i>Pongamia pinnata</i> (Fabaceae)	Frutas	Pongamol	Células L6	Captação de glicose GLUT4 GLUT1 PI3K Akt	\uparrow Captação de glicose \uparrow Translocação de GLUT4 \uparrow PI3K	(TAMRAKAR et al., 2011)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Pongamia pinnata</i> (Fabaceae)	Frutas	Carenina	Células L6	Captação de glicose GLUT4 PI3K Akt PTPase AMPK α fosforilada	↑ Captação de glicose ↑ translocação de GLUT4 ↓ PTPase ↑ AMPK α fosforilada	(JAISWAL et al., 2011)
<i>Potentilla fruticosa</i> (Rosaceae)	Raízes	Ácido hipotálenico Ácido tormentico Ácido rosamultico Ácido 2 α ,19 α -dihidroxi-3-oxo-12-ursen-28-oic β -D-glicopiranosídeo éster Cajichigostida F1	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(KUMAR, GHOSH, PAL, 2013)
<i>Psidium guajava</i> (Myrtaceae)	Folhas	Quercetina Cânferol Guajaverina Avicularina Miracetina Hiperina	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	↓ α -Glicosidase ↓ α -Amilase	(WANG, DU, SONG, 2010)
<i>Psidium guajava</i> (Myrtaceae)	Folhas	Pelatosida Hiperosida Isoquercitina Guajaverina	DPP-4	DPP-4	↓ DPP-4	(EIDENBERGER, SELG, KRENNHUBER, 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Psoralea corylifolia</i> (Leguminosae)	Sementes	Psoralidina Baciquol	PTPIB	PTPIB	↓ PTP1B	(KIM et al., 2005)
<i>Pterocarpus marsipium</i> (Fabaceae)	Cerne	Glicosídeos fenólicos C	Células L6	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(RAWAT et al., 2011)
<i>Pueraria thumbergia</i> (Leguminosae)	Raízes	Biochanna A Tuberosina Calicosina Daidzeína Genistena	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(CHOI et al., 2010)
<i>Punica granatum</i> (Punicaceae)	Frutas	PG-1a	Células Caco-2	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(KIM, BAEK, CHO, 2011)
<i>Punica granatum</i> (Punicaceae)	Frutas	Acido Valoneico dilactona	PTPIB α-Amilase Cristalino de ratos	PTPIB α-Amilase Aldose reductase	↓ PTP1B ↓ α-Amilase ↓ Aldose reductase	(JAIN et al., 2012)
<i>Punica granatum</i> (Punicaceae)	Flores	Punicetannino A, Punicetannino B Isocorilagina	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(YUAN et al., 2012b)
<i>Punica granatum</i> (Punicaceae)	Flores	Punicetannino C, 3,4,6-tri-O-galcol-β-D-glicose	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(YUAN et al., 2013)
<i>Rhus emodi</i> (Polygonaceae)	Rizomas	Emodina	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(ARVINDKAR et al., 2015)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Rheum</i> sp. (Polygonaceae)	Rizomas	Senonida A	Células 3T3-L1	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(CHOI et al., 2006)
	Raízes	Senonida B Reina Raponticina	Células MN-6 α -Glicosidase	Adipogênese Insulina α -Glicosidase	↓ Adipogênese ↑ Insulina ↓ α -Glicosidase	
<i>Rheum</i> sp. (Polygonaceae)	Rizoma	Crisofanol, 8-O- β -D-glicopiranosida Crisofanol	Células L6 Células 32DIR PTPIB	Captação de glicose GLUT4 IR PTPIB	↑ Captação de glicose ↑ GLUT4 mRNA ↑ Fosforilação de IR ↓ PTP1B	(LEE, SOHN, 2008)
			α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	
<i>Rhus javanica</i> (Anacardiaceae)	Casca das sementes	Florzina Escopoletina				(KIM et al., 2012)
	Sementes	Amorfástibol (APH 1), APH4, APH11	Células CV-1 Células 3T3-L1	PPAR Lipídeos	Agonista de PPAR ↑ Transcrição de PPAR ↓ Lipídeos	
<i>Rosa canina</i> (Rosaceae)	Frutas	Daucosterol D-Glicono-1,4-lactona	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(ASGHARI et al., 2015a)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Rosa rugosa</i> (Rosaceae)	Raízes	Hederacolchisida F Cernuosida B Calopanaxsaponina B 3-O-([β-D-glicopiranosil(1→4)]-α-L-ramnopiranosil-(1→2))-α-L-arabinopiranosil} Ácido oleonólico Patrina saponina H3 3-O-[β-D-glicopiranosil(1→3)-α-L-ramnopiranosil-(1→2)]-β-D-glicopiranosil(1→4)]-α-L-arabinopiranosil Ácido oleonólico Cusosaponina C Ácido 3β,19α,23α-triidroxi-2-oxo-12-ursen-28-óico β-D-glicopiranosil éster Kaji-ichigosida F1 Rosamultina	Sucrase	Sucrase	↓ Sucrase	(THAO et al., 2014b)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Rosa rugosa</i> (Rosaceae)	Raízes	Rosanol A Ácido russoico B Ácido ursólico (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3',4',7-triidroxiavon-(4 β - \rightarrow 8)-epicatequina (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3',4',7-triidroxiavon-(4 β - \rightarrow 8)-epicatequina Procianidina B3 Aesculitamina B Fisetinidol-(4 α - \rightarrow 6)-galocatequina (+)-Catequina (-)-Epicatequina (6 <i>Z</i>)-[9- <i>O</i> -(β -D-glicopiranosil)] butilideno-1,5,5-trimetil-4-ciclobexen-3-ona (6 <i>E</i>)-[9- <i>O</i> -(β -D-glicopiranosil)] butilideno-1,5,5-trimetil-4-ciclobexen-3-ona (6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-3-oxo- α -ionol- β -D-glicopiranosida (6 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-3-oxo- α -ionol- β -D-glicopiranosida	Sucrase	Sucrase	↓ Sucrase	(THAO et al., 2014a)
<i>Ruta chalepensis</i> (Rutaceae)	Folhas	Quinolina	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	↓ α -Glicosidase ↓ α -Amilase	(PARK, LEE, 2015)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Salvia chinensis</i> (Hippocrateaceae)	Sementes	Salicicol Neosalicicol Cotabanol Neocotanol Poncoranol Neoponcoranol	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(MORIKAWA et al., 2015a)
<i>Salvia hainanensis</i> (Hippocrateaceae)	Raízes	2-oxo-20(19)-lupen-3 β -ol Lupcol Salicranona	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(YU et al., 2014)
<i>Salvia reticulata</i> (Hippocrateaceae)	Sementes	Sulfóxido polidroxilado cíclico 13-membros Salicicol	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(OZAKI; OE; KITAMURA, 2008)
<i>Salvia kali</i> (Chenopodiaceae)	Partes aéreas	Isorannetina-3-O-glicosídeo Isorannetina-3-O-rutinosídeo	α -Amilase	α -Amilase	\downarrow α -Amilase	(TUNDIS et al., 2007)
<i>Salvia chloroleuca</i> (Lamiaceae)	Partes aéreas	Luteolina 7-O-glicosídeo Luteolina 7-O-glicuronídeo Diometina 7-O-glicuronídeo	α -Amilase α -Glicosidase	α -Amilase α -Glicosidase	\downarrow α -Amilase \downarrow α -Glicosidase	(ASGHARI et al., 2015b)
<i>Salvia wittiorrhiza</i> (Lamiaceae)	Raízes	Isotanshinona IIA Didroisotanshinona I Isocriptotanshinona	PTP1B	PTP1B	\downarrow PTP1B	(HAN et al., 2005)
<i>Salvia wittiorrhiza</i> (Lamiaceae)	Raízes	Tanshinona I Tanshinona IIA 15,16-didroisotanshinona I	Células CHO IR Células 3T3-L1	IR- β fosforilado GLUT4 Akt ERK1/2 GSK-3 β	\uparrow IR- β fosforilado \uparrow GLUT4 \uparrow Akt \uparrow ERK1/2 \uparrow GSK-3 β	(JUNG et al., 2009)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Savia officinalis</i> (Lamiaceae)	Sementes Folhas	Acido α -linolenico Acido 12-O-Metil carmosico	Fibroblastos de embrião de camundongos	PPAR γ	↑ PPAR γ	(CHRISTENSEN et al., 2010)
<i>Sambucus nigra</i> (Caprifoliaceae)	Flores	Naringemina Acido 5-O-Cafeoilquinico	Micróbios de sucos	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(BHATTACHARYA et al., 2013)
<i>Sarcocolla purpurea</i> (Sarracenaceae)	Folhas	Isoramnetina-3-O-glicosídeo Câmbrol-3-O-(6'-cafeoilglicosídeo) Quercetina-3-O-galactosídeo	Células C2C12 Células H4IIE	Captação de glicose G6Pase	↑ Captação de glicose ↑ G6Pase	(MUCHANMAD et al., 2012)
<i>Schefflera reticulifera</i> (Araliaceae)	Folhas	<i>trans</i> -Tiliroside Câmbrol 3-O- β -D-glicuronopiranosídeo	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(NGUYEN et al., 2015c)
<i>Scoparia dulcis</i> (Plantaginaceae)	Planta inteira	Acido escopárico D	Células de Langerhans de camundongos	Inulina	↑ Inulina	(LATHA et al., 2009)
<i>Scoparia dulcis</i> (Scrophulariaceae)	Partes aéreas	Escutalareina Espidinina Apigenina Luteolina Acido 4- <i>epi</i> -Escopadulcico B Acido betulinico	α -Glicosidase Células HEK-293	α -Glicosidase PPAR- γ	↓ α -Glicosidase Agonista de PPAR- γ	(LIU et al., 2014)
<i>Scoparia dulcis</i> (Scrophulariaceae)	Planta inteira	Coixol Glitnol	Células de Langerhans de camundongos Células MIN-6	Inulina	↑ Inulina	(SHARMA et al., 2015)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Selaginella tamariscina</i> (Selaginellaceae)	Partes aéreas	Selaginina	Células 3T3-L1	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(NGUYEN et al., 2015b)
		Selanicinina A	PTPIB	glicose		
		Selanicinina B				
<i>Selaginella M</i> (Selaginellaceae)	Partes aéreas	Selaginina M	Células 3T3-L1	Captação de glicose	PTPIB	(NGUYEN et al., 2015a)
		Selanicinina C				
		Selanicinina D				
<i>Selaginella tamariscina</i> (Selaginellaceae)	Partes aéreas	Selanicinina E	PTPIB	glicose	PTPIB	(NGUYEN et al., 2015a)
		Amentoflavona				
		Robustiflavona				
<i>Sesamum indicum</i> (Pedaliaceae)	Sementes	Cupressulfavona	α-Glicosidase	α-Glicosidase	α-Glicosidase	(WIKUL et al., 2012)
		Taiwaniflavona				
		3,8'-Biapigerina				
<i>Storea roxburghii</i> (Dipterocarpaceae)	Casca	(+)-Pinoresinol	α-Glicosidase	α-Glicosidase	α-Glicosidase	(MORIKAWA et al., 2012)
		(-)-Hopeafenol				
		(+)-Isotopefenol				
<i>Sibbium maritimum</i> (Asteraceae)	Sementes	Hensleianol D	Células HEK-293	Albore reductase	Albore reductase	(PFERSCHY, WENZIG et al., 2014)
		(+)-e-Viniferina				
		Isosilbina A				
<i>Sivaita groenvenorii</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	Mogrosida V	α-Glicosidase	α-Glicosidase	α-Glicosidase	(SUZUKI et al., 2005)
		Mogrosida IV				
		Siamenosida I				
		Mogrosida III				

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Siraitia grovesenii</i> (Cucurbitaceae)	Frutas	3 α -Hidroxi-3 β -deidroxi-24-oxomogrol Mogrol Mogrosido V	Células HepG2	AMPK	↑ Fosforilação de AMPK	(CHEN et al., 2011)
<i>Swalloonbar zanzibaricus</i> (Asteraceae)	Folhas	Ácido esmalantaditerpenico A Ácido esmalantaditerpenico B Ácido esmalantaditerpenico C Ácido esmalantaditerpenico D	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(ZHENG et al., 2010)
<i>Sonchastia caseolaris</i> (Lythraceae)	Frutos	Ácido oleânico	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(TIWARI et al., 2010)
<i>Sophora flavescens</i> (Leguminosae)	Raízes	Curandino Norcurandino 2-Metoxicurandino	PTP1B Células HepG2	PTP1B Akt	↓ PTP1B ↑ Fosforilação de Akt	(SASAKI et al., 2014)
<i>Sophora flavescens</i> (Leguminosae)	Raízes	3-(Benzofl[1,3]dioxol-5-yl)-7- (((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triidroxi- 6-(hidroxil metil)tetraidro-2H-pirán-2-il)oxi)- 4H-cromen-4-ona 3-(4-metoxifenil)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5- triidroxi-6-(hidroxil metil)tetraidro-2H-pirán-2- il)oxi)-4H-cromen-4-ona 5,6-dimetoxi-3-(4-metoxifenil)-7- (((2R,3R,5R,6S)-3,4,5-triidroxi-6-(((2R,4S,5R)- 3,4,5-triidroxi-6-metil tetraidro-2H-pirán-2- il)oxi)metil)tetraidro-2H-pirán-2-il)oxi)-4H- cromen-4-ona	SGLT2	SGLT2	↓ SGLT2	(YANG et al., 2015a)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Sophora japonica</i> (Leguminosae)	Flóres	Rutina Tamarixetina Cásterol Cajajina Orobol Pratsensina	Células HepG2	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(CHEN et al., 2010)
<i>Sorbus decora</i> (Rosaceae)	Cascas das sementes	2,3,28-dihydroxylupanon-20(29)-eno-3 β -cafeato	Células C2C12	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(GUERRERO-ANALCO et al., 2010)
<i>Sorbus domestica</i> (Rosaceae)	Frutas	Ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>O</i> -cafeoilquímico	Células HepG2	Captação de glicose Captação de colesterol	↑ Captação de glicose ↑ Captação de colesterol	(FORINO et al., 2015)
<i>Spondias mombin</i> (Anacardiaceae)	Folhas	3 β -olean-12-en-3- <i>il</i> (9 <i>Z</i>)-hexadec-9-enoato	α -Amilase	α -Amilase	↓ α -Amilase	(FRED-IAYESINI, KIO; RICHARD, 2009)
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Verbenaceae)	Folhas	6 β -hidroxipolamida Ipolamida Isoverbascosida	Células INS-1	Insulina	↑ Insulina	(ADEBAJO et al., 2007)
<i>Streptocarpum colais</i> (Bignoniaceae)	Raízes	Ácido urólic Lapachol Pinocresinol	α -Glicosidase Albumina	α -Glicosidase PGA	↓ α -Glicosidase ↓ PGA	(RANI et al., 2014)
<i>Swartzia glomerata</i> (Euphorbiaceae)	Folhas	α -Homonojirimicina N-Metil- α -homonojirimicina 7- <i>O</i> - β -D-Glicopiranosil- α -homonojirimicina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(YAN et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Swerzia bimaculata</i> (Gentianeaceae)	Not described	1,8-diidroxi-3,4,5-trimetoxixantona 1-O- $[\beta$ -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 6)]- β -D-glicopiranosil]-8-diidroxi-3,4,5-trimetoxixantona 1-O- $[\beta$ -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 6)]- β -D-glicopiranosil]-3,8-diidroxi-4,5-dimetoxixantona 1-O- $[\beta$ -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)]- β -D-glicopiranosil]-3,8-diidroxi-4,5-dimetoxixantona 1-O- $[\beta$ -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 4)]- β -D-glicopiranosil]-3,8-diidroxi-4,5-dimetoxixantona Swertianolína	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(YUE et al., 2014)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Sidaea mucronata</i> (Gentianaceae)	Planta inteira	<p>1,8-diidroxi-3,4-dimetoxixantona 7-O-β-D-glicopiranosídeo]</p> <p>1,8-diidroxi-3-metoxixantona 7-O-β-D-glicopiranosídeo]</p> <p>1-hidroxi-3,4-dimetoxixantona 7-O-β-D-glicopiranosídeo]</p> <p>3,7,8-trimetoxixantona 1-O-β-D-glicopiranosídeo]</p> <p>1,8-diidroxi-3-metoxixantona 7-O-$[\alpha$-L-ranospiranosil(1\rightarrow2)]-β-D-xilopiranosídeo]</p> <p>Mangiferina</p> <p>2,6,8-triidroxi-xantona 7C-$(\beta$-D-glicosídeo)</p> <p>1,7,8-triidroxi-3,4-dimetoxi-xantona</p> <p>1,8-diidroxi-3,7-dimetoxi xantona</p> <p>1-hidroxi-3,7,8-trimetoxixantona</p> <p>1,7,8-triidroxi-3-metoxixantona</p> <p>1,3,5,8-tetraidroxixantona</p> <p>1,7-diidroxi-3,4,8-trimetoxixantona</p> <p>1-hidroxi-3,4,7,8-tetrametoxi xantona</p> <p>1,8-diidroxi-7-metoxixantona</p> <p>1,7-diidroxi-3-metoxixantona</p> <p>1,3,7,8-tetraidroxixantone</p> <p>1,3,7,8-tetraidroxixantone</p> <p>1,3-dihidroxi-7,8-dimetoxixantone</p> <p>1,5,8-triidroxi-3,4-dimetoxixantone</p> <p>1-hidroxi-3,4,5,8-tetrametoxi-xantone</p> <p>1-hidroxi-3,5,8-trimetoxi xantone</p>	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(LUO et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Swerthia macrothii</i> (Gentianaceae)	Planta inteira	1,3,7,8-tetraidroxantona 1,3,5,8-tetraidroxantona 2,3,6,8-tetraidroxantona-7C-(β-D-glicosídeo)	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(ZHENG et al., 2014)
<i>Swerthia macrophylla</i> (Melastaceae)	Sementes	Swerthina	Hemi-diagrama de rato	Captação de glicose	↑ Captação de glicose	(MAITI, DEWANJEE, SAHU, 2009)
<i>Syngonium romanzoffiana</i> (Araceae)	Sementes	1,3-hidroxicompsanol A Escirpusina C Escirpusina A	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(LAM et al., 2008)
<i>Symplocos paniculata</i> (Symplocaceae)	Folhas Sementes	Ácido ursólico Ácido corosólico Ácido 2α, 3α, 19α, 23-tetraidroxurs-12-en-28-oiço	PTPIB	PTPIB	↓ PTPIB	(NA et al., 2006a)
<i>Syngium ayusum</i> (Myrtaceae)	Folhas	4-Hidroxi-benzaldeído Miricetina-3-O-ranossídeo Eupetina-3-O-ranossídeo Floretina Mirigalona-G Mirigalona-B	Células 3T3-L1	Adipogênese Adiponectina Captação da glicose	↑ Adipogênese ↑ Adiponectina ↑ Captação da glicose	(MANAHARAN, MING, PALANISAMY, 2013)
<i>Syngium aromaticum</i> (Myrtaceae)	Flores	Deudroisgenol Deudroisgenol B Ácido oleandólico	Células CV-1 Células 3T3-L1	PPAR-γ Adipogênese	↑ PPAR-γ ↑ Adipogênese	(KURODA et al., 2012)
<i>Syngium aromaticum</i> (Myrtaceae)	Flores	Ácido oleandólico Ácido maslinico	α-Glicosidase α-Amilase Sucrase	α-Glicosidase α-Amilase Sucrase	↓ α-Glicosidase ↓ α-Amilase ↓ Sucrase	(KHATHI et al., 2013)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Syzygium aromaticum</i> (Myrtaceae)	Flóres	Ácido oleonólico	Células do intestino delgado de ratos	Captação da glicose	↓ Captação da glicose	(KHATHI, MASOLA, MUSABAYANE, 2013)
<i>Syzygium cumini</i> (Myrtaceae)	Sementes	Ácido valoneico dilactona Rubiufol Ácido elágico	PTP1B	PTP1B	↓ PTP1B	(SAWANT et al., 2015)
<i>Tadehagi triquetrum</i> (Leguminosae)	Partes aéreas	Tandaginosina 3,4-diidro-4-(4'-hidroxifenil)-5,7-diidroxicumarina	Células HepG2	Captação da glicose	↑ Captação da glicose	(WU et al., 2015)
<i>Togaster minima</i> (Asteraceae)	Partes aéreas	Minitasida A Quercetina 7-metoxi-6-O-β-D-glicopiranosida Quercetina 6-O-β-D-glicopiranosida	α-Amilase	α-Amilase	↓ α-Amilase	(IBRAHIM et al., 2015)
<i>Terminalia bellerica</i> (Combretaceae)	Frutas	2,3,6-tri-O-galoi-β-D-glicose 1,2,3,6-tetra-O-galoi-β-D-glicose 1,2,3,4,6-penta-O-galoi-β-D-glicose	Células HepG2 Células 3T3-L1	Captação da glicose PPARγ PPARα	↑ Captação da glicose ↑ PPARγ ↑ PPARα	(YANG et al., 2013)
<i>Terminalia chebula</i> (Combretaceae)	Frutas	Ácido chebulanina Ácido chebulgíico Ácido chebulínico	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(GAO et al., 2007)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Terminalia chebula</i> (Combretaceae)	Frutas	2,3,6-tri-O-galoi- β -D-glicose	Células HepG2 Células 3T3-L1	Captação da glicose PPAR γ PPAR α Adipogênese	↑ Captação da glicose ↑ PPAR γ ↑ PPAR α	(YANG et al., 2013)
<i>Terminalia chebula</i> (Combretaceae)	Frutas	Ácido chebulátrico	Células 3T3-L1	Captação da glicose PPAR γ C/EBP- α GLUT4 Adipogênese Adiponectina	↑ Captação da glicose ↑ PPAR γ ↑ C/EBP- α ↑ GLUT4 ↑ Adipogênese ↑ Adiponectina	(SHYNI et al., 2014)
<i>Terminalia macroptera</i> (Combretaceae)	Folhas	Coriagina Narcisina Ácido chebulátrico Rutina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(PHAM et al., 2014)
<i>Tetradlea scandens</i> (Dilleniaceae)	Não descrito	3',5'-Diprenilgenistena 6,8-Diprenilgenistena Derrona Alpurninsoflavona	Células L6 PTPIB	Captação da glicose AMPK GLUT4 PTPIB	↑ Captação da glicose ↑ AMPK ↑ GLUT4 mRNA ↓ PTP1B	(LEE et al., 2009a)
<i>Tetradium polium</i> (Lamiaceae)	Partes aéreas	Rutina Apigenina	Células de Langerhans de ratos	Insulina Nítrio	↑ Insulina ↓ Nítrio	(ESMAELI, ZOHARI, SADEGHI, 2009)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Exatimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Teucrium viscidum</i> (Lamiaceae)	Planta inteira	Teuvidina A Teuvidina B Teuvidina F	Células HepG2 Células 3T3-L1	Captação da glicose	↑ Captação da glicose	(LV et al., 2014)
<i>Tinospora cordifolia</i> (Menispermaceae)	Sementes	Jatrozina Magnoflorina Palmatina	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(PATEL, MISHRA, 2012)
<i>Tinospora crispa</i> (Menispermaceae)	Vinhas	Borapetosida A	Células C3C12 Células Hep3B	Glicogênio	↑ Glicogênio	(RUAN et al., 2012)
<i>Tinospora crispa</i> (Menispermaceae)	Sementes	Borapetol B	Ilhotas de Langerhans	Insulina	↑ Insulina	(LOKMAN et al., 2013)
<i>Tinospora crispa</i> (Menispermaceae)	Folhas	Isovitexina Isovitexina 2''-(E)-p-cumarato Isoorientina 2''-(E)-p-cumarato Cosmosina 6''-(E)-ferulato Cosmosina 6''-(E)-p-cumarato Cosmosina 6''-(Z)-p-cumarato 1 Apigenina	α-Glicosidase	α-Glicosidase	↓ α-Glicosidase	(CHANG, HO, LEE, 2015)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Tinospora crizza</i> (Menispermaceae)	Vinhas	Borapetonida C 4-Hidroxi-benzaldeído β -Sitosterol N- <i>rozar</i> -Ferulolthiramina Liscamina Dihidrodiscretamina Columbamina Magnoflorina N-Fornilanonaina N-Fornihornuciferina	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	\downarrow α -Glicosidase \downarrow α -Amilase	(HAMID et al., 2015)
<i>Tithonia diversifolia</i> (Asteraceae)	Partes aéreas	Tagitina G Tagitina I 1 β -hidroxidiversifolina-3-O-metil éter 1 β -hidroxitromandua 3-O-metil éter	Células 3T3-L1	Captação da glicose	\uparrow Captação da glicose	(ZHAO et al., 2012)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Tournefortia acutiflora</i> (Rutaceae)	Sementes	Aculeatina	Células 3T3-L1	Adipogênese Captação da glicose Lipólise PPAR γ aP2 Cd36 GLUT4 Adipoq Ccl6 IL-6 Mcp1	↑ Adipogênese ↑ Captação da glicose ↑ Lipólise ↑ PPAR γ ↑ aP2 ↑ Cd36 ↑ GLUT4 ↑ Adipoq ↓ Ccl6 ↓ IL-6 ↓ Mcp1	(WATANABE et al., 2014)
<i>Torreya yunnanensis</i> (Taxaceae)	Tronco	(+)-Torreimignana (-)-Torreimignana A (-)-Torreimignana B (+)-Torreimignana B (-)-Torreimignana C (+)-Torreimignana C (-)-Torreimignana D (+)-Torreimignana D	PDE9A	PDE9A	↓ PDE9A	(CHENG et al., 2014b)
<i>Trochiscortia spathulata</i> (Commelinaceae)	Partes aéreas	Bracteanólida A Laticifúscina C Laticifúscina A Oreobusina A	PTB1B	PTB1B	↓ PTB1B	(VO et al., 2015)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Trigonella foenum-graecum</i> (Fabaceae)	Sementes	4-Hidroxiisoleucina	Células L6	Captação da glicose GLUT4 GLUT1 Akt IRS-1 Akt, GSK3 β GLUT4	↑ Captação da glicose ↑ Translocação de GLUT4 ↑ p-Akt	(JAISWAL et al., 2012)
<i>Trigonella foenum-graecum</i> (Fabaceae)	Sementes	(9Z,12Z)-N-((3R,4R,5S)-4,5-dimetil-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)octadeca-9,12-dienamida	Células RINm5F	Inulina GLP-1R AMPc	↑ Inulina ↑ GLP-1R ↑ AMPc	(KING et al., 2015)
<i>Trigonella foenum-graecum</i> (Fabaceae)	Sementes	(2S,3R,4S)-4-Hidroxiisoleucina	Células L6	Captação da glicose GLUT4	↑ Captação da glicose ↑ GLUT4	(KORTHIKUNTA et al., 2015)
<i>Uiburu wallichiana</i> (Uimaceae)	Cerne	Glicosídeos C fenólicos	Células L6	Captação da glicose	↑ Captação da glicose	(RAWAT et al., 2011)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Vaccinium vitis idaea</i> (Ericaceae)	Frutas	(+)-Catequina Ácido <i>p</i> -Cumárico Cianidina-glicosídeo Cianidina galactosídeo <i>p</i> -cumaril-D-glicosídeo Epicatequina Ácido <i>p</i> -Hidroxibenzoico Ácido benzoico Quercetina-3- <i>O</i> -galactosídeo Quercetina-3- <i>O</i> -glicosídeo Quercetina	Células CVC12	Captação da glicose AMPK ACC	↑ Captação da glicose ↑ AMPK ↑ ACC	(EID et al., 2010)
<i>Vaccinium corymbosum</i> (Ericaceae)	Flóres	Estar 3,5-Dicafetilquínico metil éster Metil cafeato Quercetina-3- <i>O</i> - β -D-glicosídeo Quercetina-3- <i>O</i> - β -D-galactosídeo Quercetina-3- <i>O</i> - α -L-arabinopiranosídeo Miricetina-3- <i>O</i> - β -D-glicosídeo Miricetina-3- <i>O</i> - β -D-galactosídeo Quercetina-3- <i>O</i> -(6"- <i>O</i> -cumaril)- β -D-glicosídeo Quercetina-3- <i>O</i> -(7"- <i>O</i> -cumaril)- β -D-glicosídeo Cáferol-3- <i>O</i> -(6"- <i>O</i> -cumaril)- β -D-glicosídeo (4 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-4,8-Bis(3,4-dihidroxifenil)-3,4,9,10-tetraidro-5,9-dihidroxi-2 <i>H</i> ,8 <i>H</i> benzo[1,2- <i>b</i> :3,4- <i>b'</i>]dipiran-2-ona Cinchonina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(WAN et al., 2012b)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Família)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Vauquelinia corymbosa</i> (Rosaceae)	Ramos Folhas	Quercetina-3-O-(6''-benzoyl)- β -galactosídeo	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(FLORES-BOCANEGRA et al., 2015)
<i>Veratrum nigrum</i> (Liliaceae)	Raízes	Jervina-3-il formato Veratramina-3-il acetato	Células CJC12 PTPIB	Captação da glicose PTPIB	↑ Captação da glicose ↓ PTPIB	(KANG et al., 2015)
<i>Viburnum dilatatum</i> (Caprifoliaceae)	Folhas	Canadina 3-sambubiosídeo Ácido 5-Cafeoil quinico cianidina 3-glicosídeo Quercetina Ácido 5-Cafeoil-4-metoxi quinico	α -Glicosidase α -Amilase	α -Glicosidase α -Amilase	↓ α -Glicosidase ↓ α -Amilase	(TWAJ et al., 2006)
<i>Vigna angularis</i> (Fabaceae)	Sementes	Vitexina Isovitexina	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(YAO et al., 2011)
<i>Vitis thunbergii</i> (Vitaceae)	Folhas Sementes	(+)-Vitexina A (-)-Vitexina B	α -Glicosidase Células de rim suino DPP-4	α -Glicosidase DPP-4	↓ α -Glicosidase ↓ DPP-4	(LIN et al., 2015)
<i>Weigelia subaequalis</i> (Caprifoliaceae)	Folhas	Ácido coresólico Ipecudinal B Ácidourósico Ácido pomólico	Células L6	Captação da glicose	↑ Captação da glicose	(LEE; THUONG, 2010)
<i>Withania sonchifera</i> (Solanaceae)	Planta inteira	20 β hidroxi-1-oxo(22 β)-vita-2,5,24 trienolida (20 β , 22 β , 14 α , 20 α)-dihidroxi-1-oxovita-2,5,16,24 tetraenolida Vitasomilida	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(KHAN; KHAN; ALI, 2014)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (continuação).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referências
<i>Zea mays</i> (Poaceae)	Amêndoas	Ácido protocateicoico Ácido vanílico Ácido 2,4,6-tridroxibenzóico Ácido <i>p</i> -hidroxitiâmico Ácido ferúlico Hirsutina 3' Metoxirsutina Cianidina-3-glicosídeo Pelargonidina-3-glicosídeo Peonidina-3-glicosídeo	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(NILE, PARK, 2014)
<i>Zingiber officinale</i> (Zingiberaceae)	Rizomas	(S)-[6]-Gingerol (S)-[8]-Gingerol	Células L6	Captação da glicose GLUT4	\uparrow Captação da glicose \uparrow GLUT4	(LI et al., 2012)
<i>Zingiber zerumbet</i> (Zingiberaceae)	Rizomas	Cámfrol Cámfrol-3-O-metil-éter	α -Glicosidase	α -Glicosidase	\downarrow α -Glicosidase	(AJISH et al., 2015)

Quadro 4. Estudos *in vitro* selecionados nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus no período de 01/01/2005 a 31/12/2015 (conclusão).

Plantas (Familia)	Material	Compostos ativos	Enzimas/Células	Parâmetros	Resultados	Referencias
<i>Ziziphus oxyphylla</i> (Rhamnaceae)	Folhas	Numularina-R Numularina-C Emsina-A	α -Glicosidase	α -Glicosidase	↓ α -Glicosidase	(CHOUDHARY et al., 2011)

11 β -HSD 1: 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, ACC: acetyl-coA carboxilase, AGE: produtos finais de glicação avançada, aP2: proteína 2 de adipócito, C/EBP α : proteína estimuladora de ligação a CCAAT, CHO/IR: célula de ovário de hamster chinês que expressa receptor de insulina humana, CPT-1: carnitina palmitoiltransferase 1, DGAT: diacilglicerol transferase, DPP-4: dipeptidil peptidase 4, FAS: ácido graxo sintase, GSK-3 β : glicogênio sintase quinase 3 beta, HMG1: proteína de grupo de alta mobilidade gancho AT 1, INS-1: insulinoma de rato, IR: receptor de insulina, MMCs: células mesangiais de camundongos, PAI-1: inibidor do ativador de plasminogenio 1, PTP1B: proteína tirosina fosfatase 1B, rhAR: aldose redutase recombinante humana, RLAR: aldose reductase de cornea de rato, SCD1: estearoil-CoA desaturase, \uparrow : aumenta, \downarrow : diminui.

2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.4.1 Famílias, espécies e material vegetal mais frequentes

Um total de 391 artigos foram selecionados, e destes, 254 (65%) utilizaram apenas modelos *in vitro*, 102 (26,1%) apenas modelos *in vivo*, e 35 (8,9%) utilizaram tanto modelos *in vivo* quanto *in vitro* para avaliar a atividade antidiabética dos compostos isolados de plantas.

Dos 391 artigos, encontraram-se 109 famílias e 296 espécies apresentando compostos com atividade antidiabética. As famílias mais frequentemente estudadas foram: Asteraceae perfazendo 6,9% do total de artigos, seguido das famílias Fabaceae (5,1%), Cucurbitaceae (4,9%), Leguminosae (3,6%), Rosaceae (3,6%), Myrtaceae (3,1%), Rutaceae (2,8%), Aracliaceae (2,8%), Apiaceae (2,6%), Lamiaceae (2,6%), Moraceae (2,3%), Anacardiaceae (2,0%), Combretaceae (1,8%), Gentianaceae (1,8%), Menispermaceae (1,8%), Euphorbiaceae (1,5%), Lauraceae (1,5%), Polygonaceae (1,5%), Verbanaceae (1,5%) e Zingiberaceae (1,5%). Cada uma das demais 88 famílias, foram encontradas em frequência menor que 1,5% no total dos artigos selecionados (Figura 2).

As espécies mais estudadas foram: *Momordica charantia* (2,8%), *Morus alba* (1,5%), *Tinospora crispa* (1,5%), *Pongamia pinnata* (1,3%), *Mangifera indica* (1,0%), *Punica granatum* (1,0%), *Aegle marmelos* (0,8%), *Angelica keiskei* (0,8%), *Aralia taibaiensis* (0,8%), *Averrhoa carambola* (0,8%), *Coptis chinensis* (0,8%), *Cornus officinalis* (0,8%), *Edgeworthia gardneri* (0,8%), *Embelia ribes* (0,8%), *Garcinia kola* (0,8%), *Gynostemma pentaphyllum* (0,8%), *Salacia chinensis* (0,8%), *Scoparia dulcis* (0,8%), *Syzygium aromaticum* (0,8%), *Terminalia chebula* (0,8%) e *Trigonella foenum graecum* (0,8%). As demais 275 espécies foram objeto de estudo em menos de 0,8% dos artigos selecionados (Figura 3).

As partes utilizadas como material vegetal para a extração e o isolamento de compostos ativos devem refletir o uso etnofarmacológico das plantas, direcionando os pesquisadores a escolher as partes específicas com a maior probabilidade de se encontrar o composto ativo. No presente estudo, 23,7% dos 391 artigos selecionados da literatura utilizaram as folhas para o isolamento dos compostos ativos, seguido por frutas (12, 3%), raízes (11,2%), sementes (9,7%), partes aéreas (8,2%), plantas inteiras (8,2%), flores (4,9%), rizomas (4,1%), cascas do caule (4,1%), caules (3,8 %), cascas das raízes (2,8%), e somente cascas (2,3%). Outras partes específicas utilizadas foram: cernes, galhos,

resinas e vagens as quais apareceram em frequência menor que 1% do total de artigos escolhidos (Figura 4).

Figura 2. Percentual de frequência das famílias botânicas mais utilizadas para obtenção de compostos com atividade antidiabética.

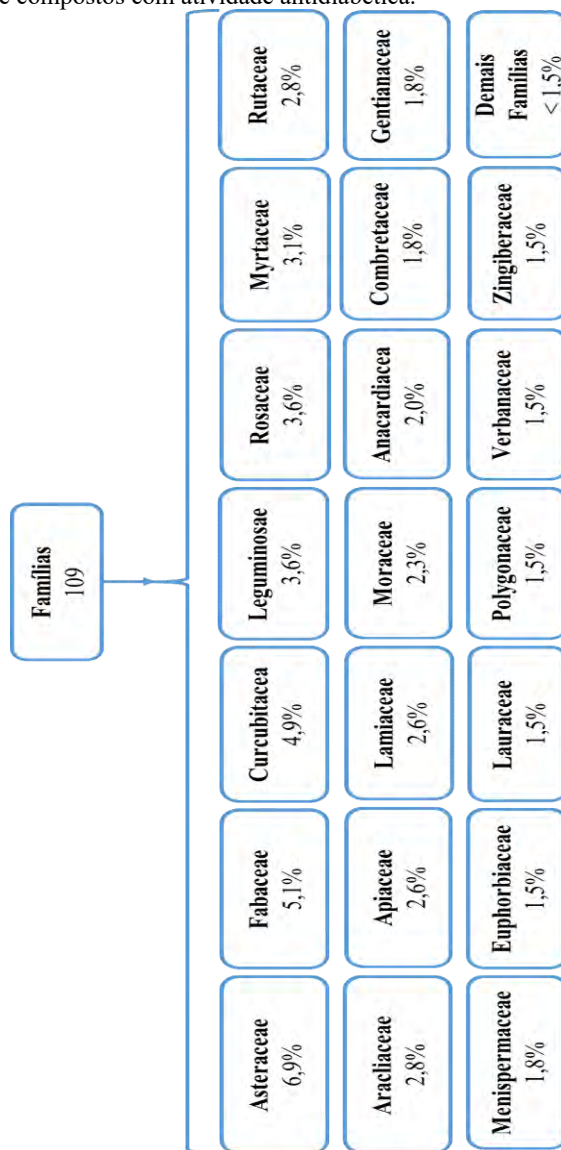


Figura 3. Percentual de frequência das espécies mais utilizadas para obtenção de compostos com atividade antidiabética.

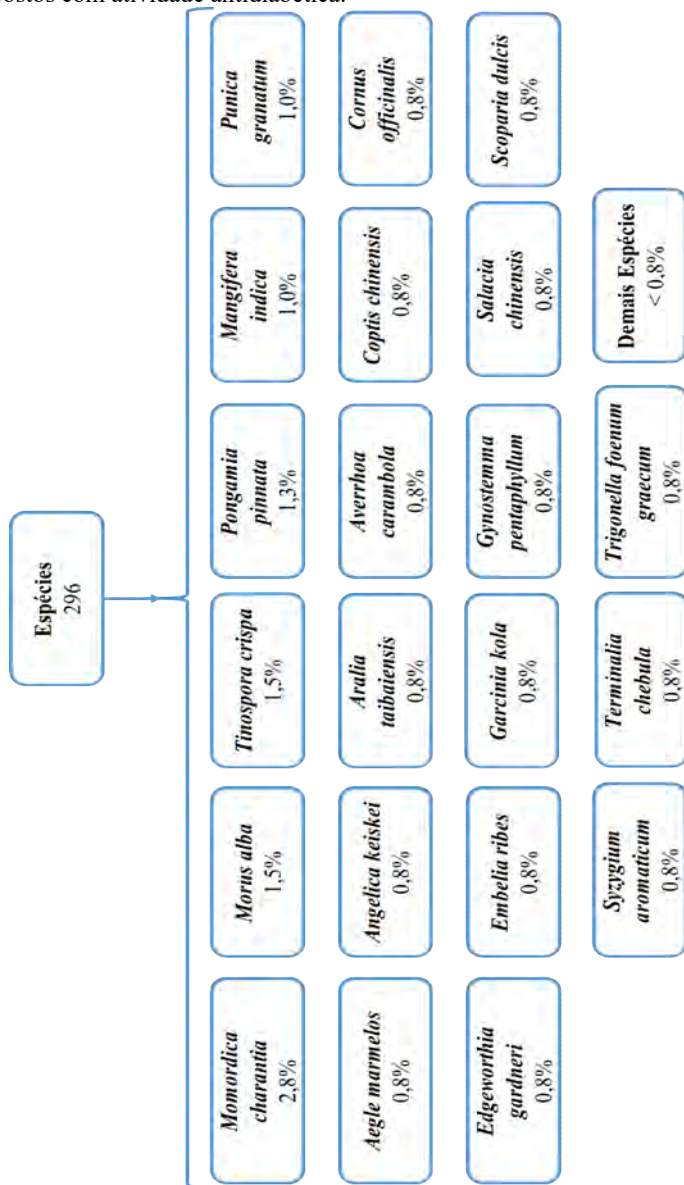
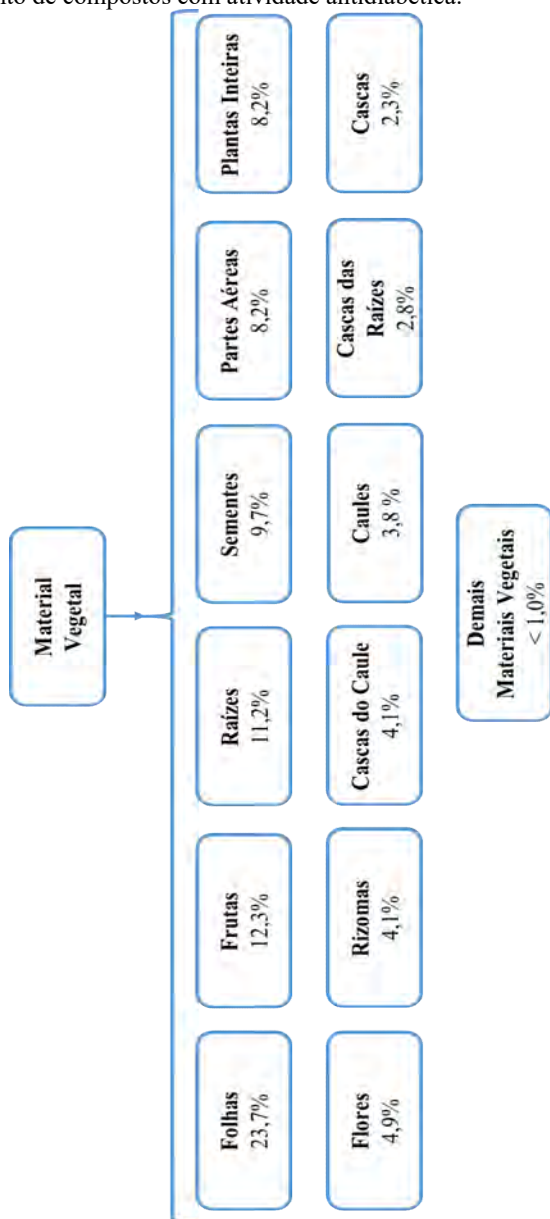


Figura 4. Percentual de frequência do material vegetal utilizado para a extração e o isolamento de compostos com atividade anti-diabética.



2.4.2 Modelos *in vivo*

A pesquisa de fármacos a nível pré-clínico é principalmente conduzida com roedores, devido a diversas vantagens como tamanho pequeno, criação rápida, fácil disponibilidade e baixo custo (ISLAM; LOOTS, 2009; BRYDA, 2013). Na presente revisão, dos 137 artigos, 102 artigos apresentaram somente estudos *in vivo* e 35 artigos apresentaram ambos estudos *in vivo/in vitro*. Destes, 97,8% utilizaram roedores (62,0% ratos, 31,4% camundongos e 4,4% ambos). Um estudo utilizou hamster dourado (0,7%), e dois estudos utilizaram embriões de galinha (1,5%) (Figura 5A).

Animais diabéticos, cuja diabetes foi induzida por agentes químicos, foram utilizados em 87,6% dos estudos *in vivo*, enquanto 9,5% utilizaram linhagens de animais diabéticos espontâneos (animais que nascem ou desenvolvem diabetes espontaneamente) e 2,9% utilizaram ambos animais diabéticos induzidos e animais diabéticos espontâneos (Figura 5B).

Os principais ratos diabéticos induzidos por agentes químicos utilizados foram Wistar (69,3%) e Sprague-Dawley (27,3%), e 3,4% de outras linhagens. Já as principais linhagens de camundongos diabéticos quimicamente induzidos foram ICR (22,2%), seguida por C57BL/6 (22,2%), Swiss (13,9%), Kunmig (13,9%) e DDY (5,6%), *versus* 22,2% de estudos que utilizaram outras linhagens. Em relação aos ratos espontaneamente diabéticos, encontrou-se que a linhagem Goto-Kakizaki foi a única utilizada (100%) nos estudos selecionados. No caso dos camundongos espontaneamente diabéticos, as linhagens utilizadas foram db/db (69,2%), KKAy (23,1%), e NOD (7,7%) (Figura 5B).

Os métodos para a indução de diabetes em animais não diabéticos é descrito em detalhes em diversos artigos (CHATZIGEORGIOU et al., 2009; KING, 2012; KUMAR et al., 2012). Os agentes químicos propiciam modelos de diabetes simples e de baixo custo em roedores, de acordo com a dose administrada. Estes agentes mimetizam a DM1 ou DM2 (KING, 2012). Sendo assim, a presente revisão demonstrou alta porcentagem no uso de agentes como a estreptozotocina (STZ) (62,9%) e menor no uso da aloxana (12,9%). Ainda, utilizou-se a STZ associada com nicotinamida (NTD) (8,9%) para induzir a diabetes, não insulino dependente. Outro método frequentemente utilizado para induzir a diabetes não insulino dependente, principalmente em modelos crônicos, foi o da dieta rica em gordura, do inglês *high-fat diet*, (HFD) (10,5%) e também HFD associada a baixas doses de STZ (4,8%) (Figura 5B).

A diabetes mellitus é uma doença crônica, portanto, agentes com atividade antidiabética são fármacos de uso contínuo. Na presente revisão, encontrou-se que 64,2% dos artigos estudaram a ação de compostos utilizando modelos crônicos, *versus* 25,5% que estudaram os compostos em modelos agudos e 10,3% que utilizaram ambos modelos. Além disso, 89,0% dos estudos escolheram a via oral para administrar os compostos, *versus* 9,5% que optaram pela via intraperitoneal. Estudos realizados por Sivajothi e Dakappa (2014) (1,5%) injetaram os compostos em ovos, para os experimentos realizados com embriões de galinha (SIVAJOTHI; SHRUTHI, 2013; SIVAJOTHI; DAKAPPA, 2014) (Figura 5A). Vários parâmetros foram utilizados para estimar a piora ou a melhora do quadro da diabetes nos estudos *in vivo*.

Com relação aos parâmetros sanguíneos na clínica, as dosagens de glicose, insulina, hemoglobina glicada A1c (HbA1c), perfil lipídico, marcadores inflamatórios, adiponectina e enzimas hepáticas são comumente utilizados no monitoramento da doença (FLOEGEL et al., 2013). Assim sendo, um bom composto deveria diminuir ou melhorar estes parâmetros em modelos de diabetes *in vivo* (Figura 6).

Para os 137 estudos *in vivo* selecionados na presente revisão, a ação dos compostos com atividade hipoglicemiante foi testada em animais diabéticos através da análise das concentrações de glicose sanguínea (55,4%) ou testes de tolerância à glicose (8,8%), ou ambos (35,8%). Além disso, 46,7% dos estudos analisaram as concentrações de insulina e 36,5% avaliaram o peso como parâmetros essenciais para avaliação da ação de um composto como agente antidiabético (Figura 6).

A avaliação do perfil lipídico associado com a condição diabética é muito comum; 36,5% dos estudos mensuraram as concentrações de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) (35,0%), lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) (23,3%), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) (21,9%), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) (8,7%), e ácidos graxos livres (FFA) (5,1%) (Figura 6).

Outros parâmetros bioquímicos importantes frequentemente avaliados na diabetes foram as concentrações de: glicogênio hepático e muscular (21,9%), hemoglobina glicada (18,2%), proteínas totais (7,3%), peptídeo-c (4,4%), albumina sérica (3,6%), adiponectina (3,6%), leptina (2,9%), assim como as concentrações de: creatinina (15,3%), uréia (8,8%), bilirrubina (3,6%) e ácido úrico (3,6%) (Figura 6).

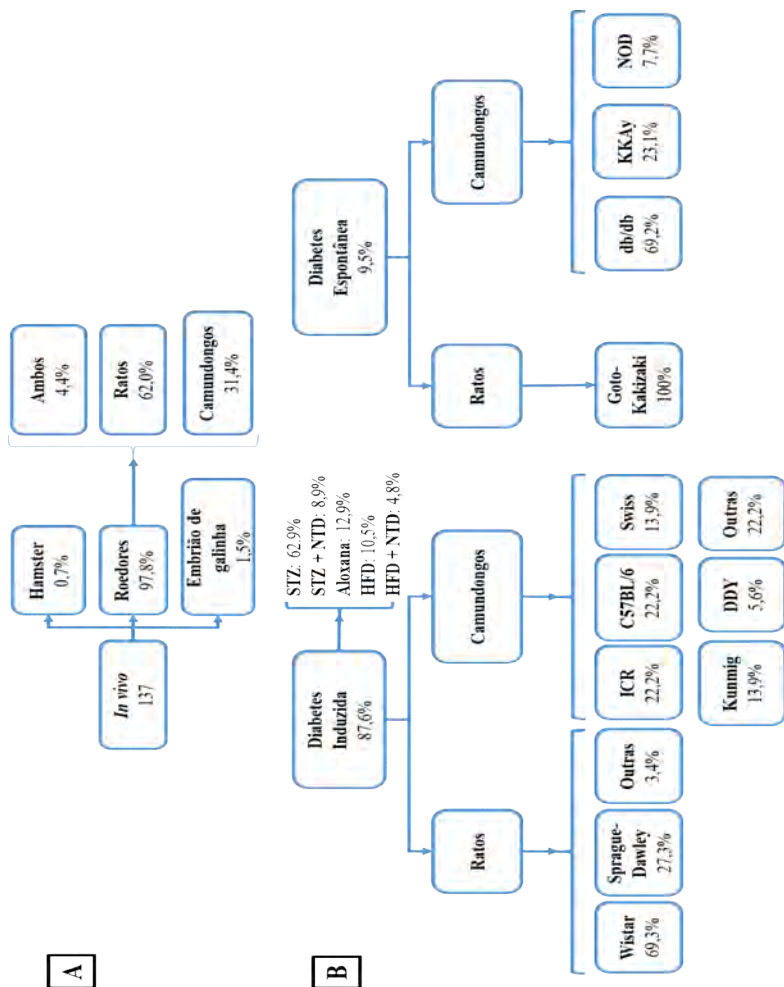
Diversas enzimas que podem estar em concentrações elevadas na diabetes também foram avaliadas, incluindo: alanina aminotransferase (ALT) (21,9%), aspartato aminotransferase (AST) (21,2%), fosfatase

alcalina (ALP) (13,9%), glicose-6-fosfatase (G6Pase) (11,7%), frutose-1,6-bifosfatase (FBPase) (6,6%), glicoquinase (GK) (6,6%), lactato desidrogenase (LDH) (6,6%), glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) (5,8%), hexoquinase (HK) (5,8%), fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) (4,4%), e enzimas envolvidas no estresse oxidativo como a superóxido dismutase (SOD) (7,3%), catalase (CAT) (4,4%) e glutationa peroxidase (GPx) (3,7%) (Figura 6).

Alguns estudos utilizaram modelos *in vivo* para avaliar alvos direcionados às vias de absorção da glicose, incluindo as concentrações, a expressão e/ou translocação de: transportadores de glicose (GLUT) como GLUT4 (5,8%), GLUT2 (3,0%), GLUT1 (1,5%), proteína quinase B (PKB/Akt) (4,4%), receptores de insulina (IR) (3,7%), fofatidilinositol-3 quinase (PI3K) (3,0%), substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) (2,2%), proteína quinase ativadora de AMP (AMPK) (0,7%), receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PPAR γ) (3,7%), e alfa (PPAR α) (2,2%) (Figura 6).

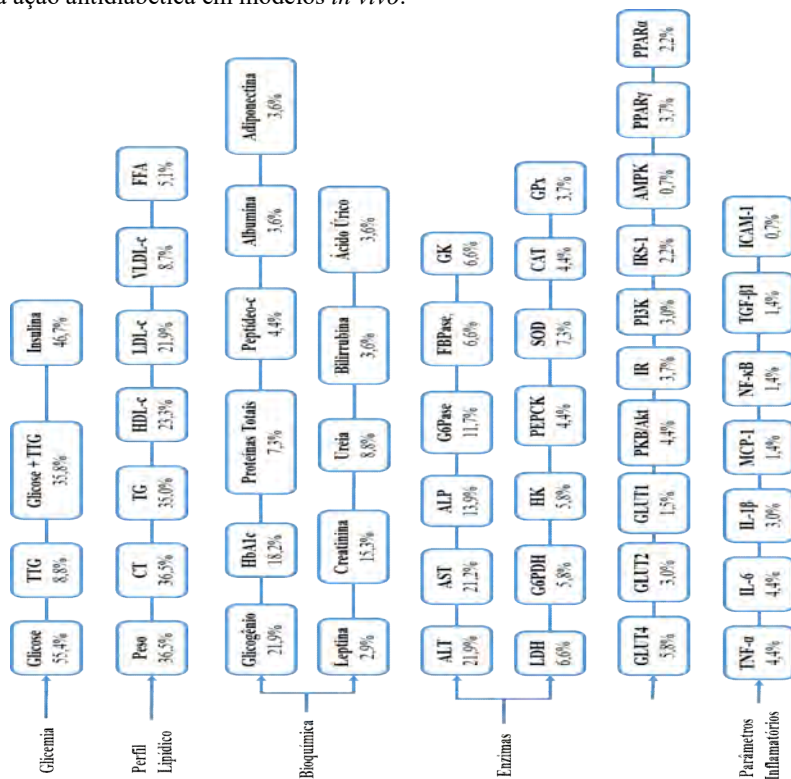
Sendo a diabetes uma doença crônica que envolve várias alterações metabólicas, o DM também promove inflamação, portanto a avaliação de marcados inflamatórios é importante em modelos de diabetes. Alguns estudos na literatura avaliaram as concentrações de citocinas e quimiocinas como por exemplo: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (4,4%), interleucina 6 (IL-6) (4,4%), interleucina 1 β (IL-1 β) (3,0%), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) (1,4%), fator nuclear kappa B (NF- κ B) (1,4%), fator transformador de crescimento beta 1 (TGF- β 1) (1,4%), molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) (0,7%) e óxido nítrico sintase induzida (iNOS) (0,7%) (Figura 6).

Figura 5. Percentual de frequência das espécies de animais (A), tipo de indução e linhagens utilizadas (B) em modelos *in vivo* de diabetes.



C57BL/6: camundongo C57 *black* 6, db/db: camundongo obeso receptores de leptina deficiente, DDY: camundongo *Deutschland, Denken, and Yoken*, HFD: dieta altamente lipídica, ICR: camundongo do *Institute of Cancer Research*, KKAY: camundongo amarelo glicose intolerante e insulina resistente, NOD: camundongo diabético tipo-1 não obeso, NTD: nicotinamida, STZ: estreptozotocina.

Figura 6. Percentual de parâmetros mais frequentemente utilizados para avaliar a ação antidiabética em modelos *in vivo*.



ALP: fosfatase alcalina, ALT: alanina aminotransferase, AMPK: proteína quinase ativadora de AMP, AST: aspartato aminotransferase, CAT: catalase, CT: colesterol total, FBPase: frutose-1,6-bifosfatase, FFA: ácidos graxos livres, G6Pase: glicose-6-fosfatase, G6PDH: glicose-6-fosfato desidrogenase, GK: glicoquinase, GLUT: transportador de glicose, GPx: glutaciona peroxidase, HbA1c: hemoglobina glicada, HDL-c: lipoproteína de densidade alta, HK: hexoquinase, ICAM-1: molécula de adesão intracelular 1, IL: interleucina, IR: receptor de insulina, IRS-1: substrato 1 do receptor de insulina, LDH: lactato desidrogenase, LDL-c: lipoproteína de densidade baixa, MCP-1: proteína quimiótica de monócitos 1, NF-κB: fator nuclear kappa B, PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinase, PI3K: fofatidilinositol-3 quinase, PKB: proteína quinase B, PPAR: receptor ativado por proliferador de peroxissoma, SOD: superóxido dismutase, TG: triglicerídeos, TGF-β1: fator transformador de crescimento beta 1, TNF: fator de necrose tumoral alfa, TTG: teste de tolerância à glicose, VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa.

2.4.3 Modelos *in vitro*

Modelos *in vitro* para avaliar novos compostos com propriedades antidiabéticas são ferramentas importantes na triagem de estudos bioguiados e para a elucidação de mecanismos de ação de um composto ativo. Dos 391 artigos selecionados, 254 (64,9%) foram estudos realizados somente em testes *in vitro*, enquanto 35 (8,95%) foram aqueles que utilizaram ambos os testes *in vivo/in vitro*, totalizando 289 artigos que utilizaram algum modelo *in vitro* para testar a atividade antidiabética dos compostos isolados (Figura 7).

Há também de se ressaltar que as enzimas são um alvo farmacológico comum para o estabelecimento de mecanismos de ação de novos fármacos. Dessa forma, para os compostos isolados de plantas as enzimas mais utilizadas como alvo farmacológico para ação antidiabética foram: α -Glicosidase (45,3%), seguido da PTP1B (13,8%), α -amilase (9,7%), DPP-4 (1,4 %) e 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) (1,0 %) (Figura 7).

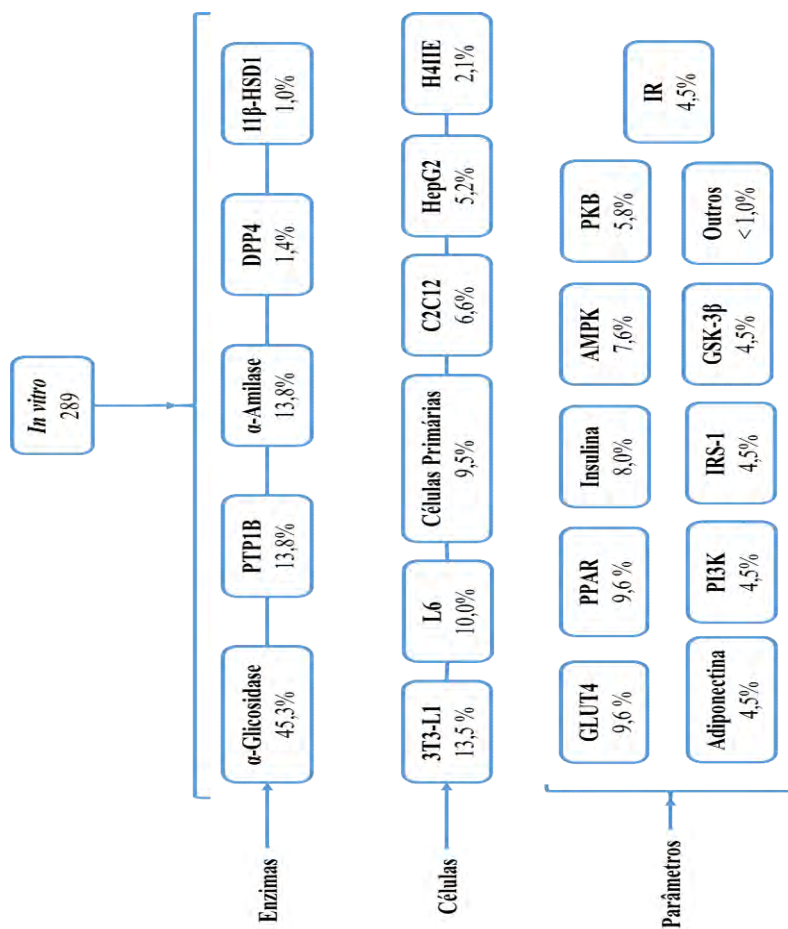
A análise de enzimas, receptores, vias de sinalização e expressão de proteínas em modelos *in vitro* é comum para a avaliação do mecanismo de ação de compostos (AGARWAL et al., 2014). Estudos com linhagens celulares corresponderam a 47,7% dos 289 artigos que utilizaram ensaios *in vitro* e alguns *in vivo*. As linhagens celulares mais prevalentes identificadas na presente revisão foram de células do tipo: 3T3-L1 (13,5%), L6 (10,0%), C2C12 (6,6%), HepG2 (5,2%), H4IIE (2,1%), bem como células primárias de mamíferos de murinos e de porcos (9,5%) (Figura 7).

Em relação as células citadas anteriormente, os principais parâmetros avaliados foram: a absorção de glicose (28,0%), seguido da regulação de parâmetros relacionados à absorção da glicose como concentrações, expressão e/ou translocação de: GLUT4 (9,7%) e PPAR (9,6%), insulina (8,0%), AMPK (7,6%), proteína quinase B (PKB/Akt) (5,8%), IR (4,5%), adiponectina (4,5%), PI3K (3,5%), IRS-1 (2,4%) e glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3 β) (2,1%). Outros parâmetros como Acetil-CoA carboxilase (ACC), proteína aP2, proteína CCAAT-*enhancer-binding* (C/EBP- α), diacilglicerol O-acetiltransferase (DGAT), quinase reguladora 1 e 2 (ERK1/2) e proteína quinase C (PKC) foram estudados em menos de 1,0% dos artigos selecionados (Figura 7).

Os ensaios *in vivo* e *in vitro* são complementares. Os mecanismos de ação de novos compostos propostos em células demonstram que menos variáveis interferem no sistema *in vitro*. Já os modelos *in vivo*

demonstraram o que realmente ocorre *in locus* e também no ambiente sistêmico do organismo, com todos os mediadores sendo liberados praticamente ao mesmo tempo. Os fármacos antidiabéticos até hoje estudados, incluindo os disponíveis na clínica, geralmente agem via mecanismos de liberação de insulina ou via absorção de glicose pelas células.

Figura 7. Percentual de enzimas, células e parâmetros mais frequentemente utilizados para avaliar ação antidiabética em modelos *in vitro*.



11 β -HSD1: 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, 3T3-L1: linhagem de pré-adipócitos de camundongo, AMPK: proteína quinase ativada por AMP, C2C12: linhagem de mioblasto de camundongo, DPP4: dipeptidil peptidase 4, GLUT: receptor transportador de glicose, GSK-3 β : glicogênio sintase quinase 3 beta, H4IIE: linhagem celular de hepatoma de rato, HepG2: linhagem celular de carcinoma hepático humano, IR: receptor de insulina, L6: linhagem de mioblasto de rato, PI3K: fosfoinositídeo 3 quinase, PKB: proteína quinase B, PPAR: receptor ativado por proliferados de peroxissomo, PTP1B: proteína tirosina fosfatase 1B.

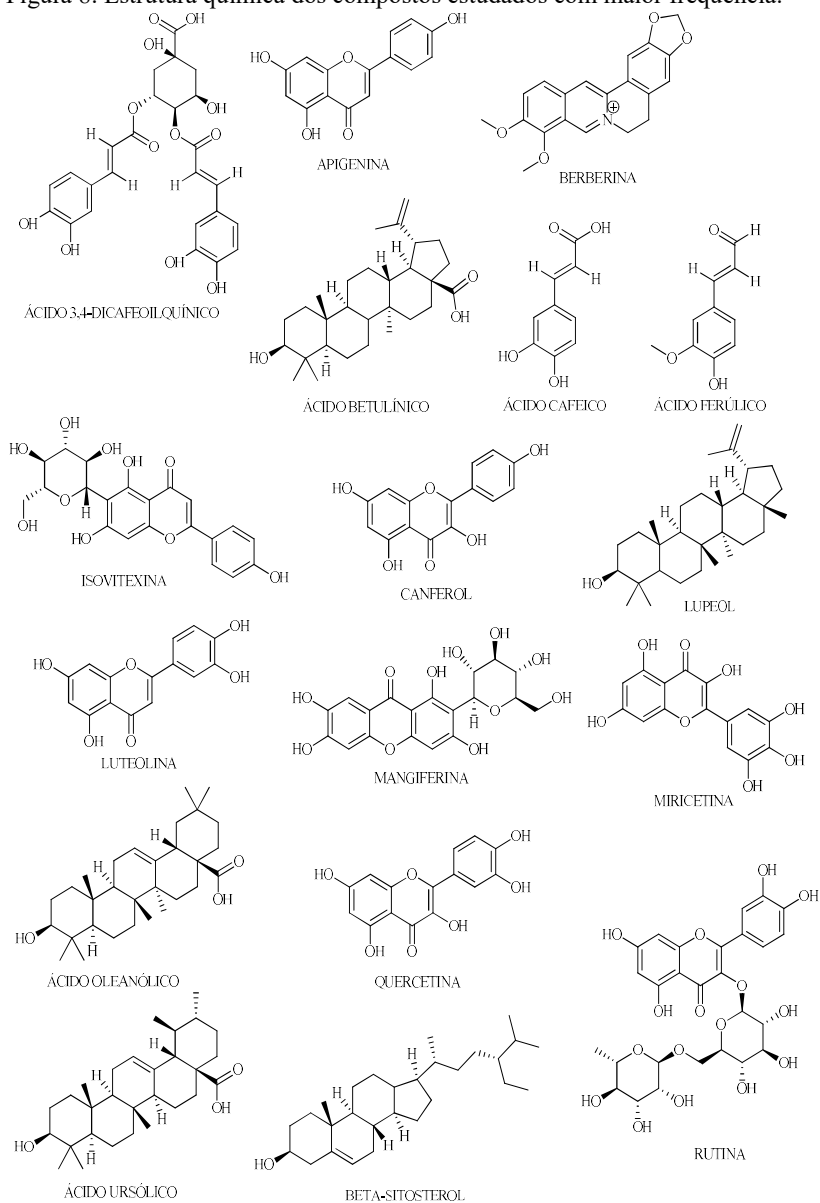
2.4.4 Compostos antidiabéticos isolados de plantas

Na presente revisão, 1.073 compostos promissores foram descritos com alguma ação antidiabética, sendo 182 (17%) avaliados por testes *in vivo* e 891 (83%) em ensaios *in vitro*. Os compostos estudados com maior frequência foram: quercetina (4,6%), ácido oleanólico (3,1%), cânferol (2,8%), ácido ursólico (2,6%), rutina (1,8%), luteolina (1,5%), β -sitosterol (1,5%), mangiferina (1,5%), isovitexina (1,5%), ácido ferúlico (1,3%), ácido betulínico (1,3%), ácido 3,4-dicafeoilquínico (1,0%), berberina (1,0%), lupeol (1,0%), apigenina (1,0%), miricetina (1,0%) e ácido cafeico (1,0%) (Figura 8).

Observou-se também a partir dos artigos selecionados nessa revisão, que além desses compostos acima citados há outros compostos cuja estrutura química é semelhante e que também possuem potencial efeito antidiabético. Estes efeitos estão relacionados à diminuição dos níveis de glicêmicos em modelos *in vivo* e à inibição de vias de sinalização demonstrados em modelos *in vitro*.

Nesse contexto, reafirma-se a ideia de que os compostos obtidos a partir de produtos naturais servem como fonte para o desenvolvimento de novos fármacos, incluindo-se os antidiabéticos, visto que além da vasta biodiversidade e o incontável número de metabólitos secundários, estes tem a característica essencial de exibirem uma ampla gama de grupos farmacóforos e um alto grau de estereoquímica que contribuem para a atividade farmacológica mesmo para os alvos mais difíceis e até mesmo desconhecidos (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015).

Figura 8. Estrutura química dos compostos estudados com maior frequência.



ÁCIDO 3,4-DICAFEOLQUÍNICO

Alguns estudos relataram o ácido 3,4-dicafeoilquínico como um candidato interessante no tratamento de DM2 devido ao seu potencial efeito de inibição das atividades tanto da enzima α -Glicosidase quanto da PTP1B (OOI et al., 2011; ZHOU et al., 2012; NURUL ISLAM et al., 2013; CHEN et al., 2014a; XU et al., 2015a).

ÁCIDO BETULÍNICO

Relatou-se que esse composto exibe atividade antihiperlicêmica quando administrado em ratos diabéticos induzidos por STZ (SHUKLA et al., 2010). Como outros triterpenos estudados por Ha et al. (2009), o ácido betulínico aumentou a absorção de glicose por meio da ativação da via do AMPK via fosforilação da glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3 β) e ACC (HA et al., 2009). Além disso, em estudos *in vitro*, o ácido betulínico também inibiu a atividade das enzimas α -glicosidase e α -amilase (KUMAR; GHOSH; PAL, 2013; LÓPEZ et al., 2015).

ÁCIDO CAFEICO

Lin et al. (2011) relataram que o ácido cafeico aumentou a absorção de glicose no músculo sóleo de ratos e inibiu a expressão da PEPCK, em linhagem celular de hepatoma de rato (células H4IIE). Ademais, observou-se que o ácido cafeico diminuiu a apoptose de células β , o que é importante para a prevenção no avanço da diabetes (LIN et al., 2011). Em outros estudos, o ácido cafeico também inibiu a atividade da enzima α -Glicosidase (JABEEN et al., 2013; MA et al., 2015).

ÁCIDO FERÚLICO

Relatou-se que esse composto demonstrou ação antihiperlicêmica em ratos diabéticos induzidos pela dieta rica em gordura (HFD). Nesse modelo, o ácido ferúlico também diminuiu as concentrações dos marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, TNF- α) e da fetuína A, uma proteína associada a ambos: tecido adiposo inflamado e resistência à insulina. No mesmo estudo, Gogoi e colaboradores (2014) observaram que esse composto aumentou a absorção de glicose e diminuiu a resistência à insulina em linhagem celular de mioblasto de ratos (células L6). Essa ação foi associada ao aumento na atividade de

receptor beta de insulina (IR β) e da fosforilação de tirosina quinase através da via de sinalização envolvendo IRS-1, PI3K, piruvato desidrogenase quinase 1 (PDK1) e PKB/Akt, além da inibição da expressão de proteínas do grupo de alta mobilidade AT-1 (HMGA1) (GOGOI et al., 2014).

Em outros estudos, o ácido ferúlico aumentou a absorção de glicose em células HepG2 e FL83B (CHEN et al., 2012; CHANG et al., 2014). Ademais, Chang et al. (2014) demonstraram que o ácido ferúlico também aumentou a absorção de glicose em células FL83B pela ativação da via do AMPK e pela fosforilação de ACC-1 e IRS-1. Por último, estudos *in vitro* também demonstraram que o composto acima citado inibiu a atividade da enzima α -glicosidase (NILE; PARK, 2014).

ÁCIDO OLEANÓLICO

O ácido oleanólico demonstrou ação antihiperlicêmica em ratos diabéticos induzidos por STZ; essa ação deve estar associada à capacidade deste em diminuir a atividade de transportadores de glicose 2 (GLUT2) e co-transportadores de glicose dependentes de sódio 1 (SGLT1) no intestino delgado de ratos. Ainda, este composto inibiu a atividade de enzimas como α -glicosidase e α -amilase em ensaios *in vitro* (HOU et al., 2009; TIWARI et al., 2010; KHATHI; MASOLA; MUSABAYANE, 2013; KHATHI et al., 2013; JABEEN et al., 2013; THAO et al., 2014b; LÓPEZ et al., 2015; SRISURICHAN; PORNPAKAKUL, 2015).

Além do mais, o ácido oleanólico aumentou a absorção de glicose em testes *in vitro*. Ha e colaboradores (2009) demonstraram que este composto aumentou a absorção de glicose, e que esse efeito foi associado a ativação da via do AMPK pela fosforilação de: AMPK, GSK-3 β e ACC em células HepG2. Ainda, Lin e colaboradores (2011) demonstraram através da absorção de glicose, em músculo sóleo de ratos, que o composto possui uma ação que mimetiza a insulina, e também inibe a transcrição do RNAm de PEPCK, em células H4IIE (LIN et al., 2011). Outros mecanismos que explicam a atividade hipoglicêmica do ácido oleanólico foi proposta por Kuroda e colaboradores (2012) que relataram a capacidade deste composto em se ligar a receptores do tipo PPAR γ (KURODA et al., 2012).

O ácido oleanólico também diminuiu a apoptose de células β pancreáticas pela inibição de citocinas (IL-1 β e interferon gama (INF- γ) e a produção de óxido nítrico (NO) (LIN et al., 2011). A inibição de síntese de glicogênio também foi observada tanto em estudos *in vitro*

quanto *in vivo* (HA et al., 2009; KHATHI; MASOLA; MUSABAYANE, 2013).

ÁCIDO URSÓLICO

Esse composto exibiu ação antihiperlicêmica quando administrado em camundongos diabéticos induzidos por aloxana (GAO et al., 2008b). Diferentes mecanismos antihiperlicêmicos foram associados ao efeito antidiabético desse composto como: atividade de inibição da: α -glicosidase (KANG; SONG; ZHANG, 2011; RANI et al., 2014; THAO et al., 2014b; SRISURICHAN; PORNPAAKAKUL, 2015) e PTP1B (NA et al., 2006a). Além do mais, o ácido ursólico aumentou a absorção de glicose em células HepG2 e L6, ativando a via do AMPK através da fosforilação de: AMPK, GSK-3 β e ACC. Ainda, este composto aumentou a síntese de glicogênio (HA et al., 2009; LEE; THUONG, 2010) e inibiu as concentrações de glicação proteica em testes *in vitro* (RANI et al., 2014).

APIGENINA

Estudos demonstraram que este composto aumentou a translocação de GLUT4 em células 3T3-L1, facilitando o transporte de glicose através da membrana celular, ainda, este composto aumentou a absorção da glicose nesta mesma linhagem celular (LI et al., 2007; LAI et al., 2014). Liu e colaboradores (2014) relataram que a apigenina, em células Hek-293, funcionou como um agonista de PPAR γ , e inibiu a atividade da enzima α -glicosidase em ensaios *in vitro* (LIU et al., 2014). Além disso, em células pancreáticas de ratos, a apigenina aumentou a liberação de insulina e diminuiu o acúmulo de nitratos (ESMAEILI; ZOHARI; SADEGHI, 2009).

BERBERINA

Esse composto aumentou a absorção de glicose tanto em células HepG2 quanto em C2C12 (CHEN et al., 2012; YANG et al., 2015a). Ainda, a berberina também foi descrita como sendo um potencial agente inibidor da PTP1B (ALI et al., 2013; CHOI et al., 2015).

CANFEROL

Esse composto aumentou a absorção de glicose em células 3T3-L1 e HepG2 (FANG; GAO; ZHU, 2008; CHEN et al., 2010). Neste estudo, o canferol agiu como agonista parcial do receptor PPAR γ , assim como é a rosiglitazona. No mesmo estudo, Fang, Gao e Zhu (2008) observaram que o canferol induziu a adipogênese quando associado à rosiglitazona. Ademais, o composto diminuiu a produção de NO, em macrófagos ativados por lipopolissacarídeos (LPS) que expressam o receptor PPAR γ .

Outro mecanismo de ação que demonstra o potencial do cânferol como agente antidiabético foi a capacidade desse composto em inibir a atividade das enzimas: α -glicosidase e α -amilase em ensaios *in vitro* (KANG; SONG; ZHANG, 2011; WANG et al., 2010; MOSIHUZZMAN et al., 2013; AJISH et al., 2015; LÓPEZ et al., 2015; MA et al., 2015).

ISOVITEXINA

Folador et al. (2010) relataram que a isovitexina demonstrou ação antihiperглиcêmica no tratamento de ratos diabéticos induzidos por aloxana. O estudo relatou um aumento na secreção de insulina em testes *in vivo*, como também o aumento da absorção de glicose e de glicogênio muscular (FOLADOR et al., 2010). Outros estudos atribuíram ação de inibição da enzima α -Glicosidase como um mecanismo antidiabético desse composto tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo* (YAO et al., 2011; CHOO et al., 2012; CHANG; HO; LEE, 2015; COSTA et al., 2015).

LUPEOL

O lupeol inibiu o PTP1B e a α -glicosidase (YU et al., 2014; JEONG et al., 2015; SRISURICHAN; PORNPAKAKUL, 2015). Ainda, observou-se que o lupeol inibiu a enzima dipeptidil peptidase (DPP-4) (SALEEM et al., 2014). A ação inibitória dessas três enzimas demonstra que o lupeol pode ser um novo fármaco promissor no tratamento de DM2 e na deficiência de insulina.

LUTEOLINA

Esse composto inibiu as enzimas: α -glicosidase e α -amilase em diversos estudos *in vitro* (REDDY et al., 2005; AHMED et al., 2014; YANG et al., 2015a; SALTOS et al., 2015; SEO et al., 2015).

MANGIFERINA

A mangiferina exibiu ação antihiperlipidêmica quando administrada em ratos diabéticos induzidos tanto por STZ (MURUGANANDAN et al., 2005; PAL; SINHA; SIL, 2014) como por aloxana (AMRAN et al., 2013). O composto também diminuiu as concentrações de HbA1c, TG, CT, e LDL-c e aumentou as concentrações de insulina e HDL-c, assim como melhorou a perda de peso dos ratos diabéticos (MURUGANANDAN et al., 2005).

Ademais, a mangiferina alterou as concentrações de enzimas hepáticas metabolizadoras de carboidratos. Em estudos *in vivo* a mangiferina aumentou as concentrações das enzimas hexoquinase (HK), piruvato quinase, G6PD e diminuiu as concentrações de: LDH, G6Pase e FBPase demonstrando-se a capacidade desse composto em melhorar o metabolismo da glicose e a sua utilização pela célula. Nesses mesmos estudos, a mangiferina aumentou o glicogênio hepático por diminuir as concentrações de glicogênio fosforilase e aumentar as de glicogênio sintase (SELLAMUTHU et al., 2009; 2012).

Além de estudar os efeitos antihiperlipidêmicos *in vivo*, Pal, Sinha e Sil (2014) estudaram a capacidade da mangiferina em atenuar a nefropatia em ratos diabéticos. Esses autores observaram que a mangiferina melhorou os parâmetros bioquímicos urinários de ratos diabéticos pela diminuição nas concentrações de: creatinina, ácido úrico, albumina urinária e nitrogênio uréico sanguíneo (BUN). Além disso, o composto aumentou a atividade de enzimas antioxidantes: SOD, CAT e GPx, e diminuiu a peroxidação lipídica e as proteínas glicadas. Os mesmos autores observaram ainda que a mangiferina diminuiu a ativação de marcadores pró-inflamatórios: NF- κ B, PKCs e MAPK (p38, ERK1/2, JNK), todos estes efeitos observados nestes estudos *in vivo* foram correlacionados com a diminuição da nefrotoxicidade. Esse composto também inibiu a ação da enzima α -glicosidase *in vitro* (LUO et al., 2013).

MIRICETINA

Esse composto inibiu a atividade das enzimas α -Glicosidase, α -amilase e glicogênio fosforilase em testes *in vitro* (HOU et al., 2009; WANG et al., 2010; LI et al., 2011).

QUERCETINA

A quercetina exibiu ação antihiperlipidêmica em modelo de camundongos diabéticos induzidos por STZ + NTD (KUMAR; GHOSH; PAL, 2013). A ação *in vivo* pode estar relacionada em inibir a atividade da enzima α -Glicosidase, em estudos *in vitro* (IWAI et al., 2006; WANG et al., 2010; LI et al., 2011; ESCANDÓN-RIVERA et al., 2012; ZHOU et al., 2012; MORADI-AFRAPOLI et al., 2012; KUMAR; KUMAR; PRAKASH, 2013; NURUL ISLAM et al., 2013; TAN et al., 2013; WANG et al., 2013; LÓPEZ et al., 2015; MA et al., 2015). Já em estudos *in vitro* a quercetina inibiu as enzimas: glicogênio fosforilase (LI et al., 2011) e a PTP1B (NURUL ISLAM et al., 2013; JIANG et al., 2015). A quercetina também aumentou a absorção de glicose em células C2C12 pelo estímulo da via AMPK através da fosforilação da ACC. Esse composto também demonstrou ser um agonista parcial de receptores PPAR γ em células 3T3-L1 (FANG; GAO; ZHU, 2008; EID et al., 2010).

RUTINA

A rutina exibiu ação antihiperlipidêmica quando administrada em ratos diabéticos induzidos por STZ (HUNYADI et al., 2012). Essa atividade pode estar associada com a inibição da atividade da enzima α -Glicosidase, em ensaios *in vitro* (TAN et al., 2013; PHAM et al., 2014; MA et al., 2015), e o aumento da secreção de insulina observado em estudo com ilhotas pancreáticas de ratos (ESMAEILI; ZOHARI; SADEGHI, 2009). Além disso, a rutina aumentou a absorção da glicose, em experimentos *in vitro* utilizando-se células HepG2.

β -SITOSTEROL

Esse composto exibiu atividade antihiperlipidêmica quando administrado em camundongos diabéticos induzidos por STZ + NTD (KUMAR; KUMAR; PRAKASH, 2013).

A inibição de: α -Glicosidase e α -amilase foi descrita como um mecanismo de sua ação antidiabética (KUMAR; KUMAR; PRAKASH, 2013; HAMID et al., 2015; NA et al., 2016). O composto também inibiu a atividade da PTP1B (NA et al., 2016) e aumentou a absorção de glicose em ensaios *in vitro*. Com uma estrutura triterpênica, similar à do ácido oleanólico, o β -sitosterol também ativou a via do AMPK através da fosforilação de AMPK, GSK-3 β e ACC, em células HepG2. Ademais, esse composto inibiu a transcrição do RNAm da PEPCK, em células H4IIE, bem como reduziu a apoptose de células β , e aumentou a

síntese de glicogênio em células HepG2 (HA et al., 2009; LIN et al., 2011).

2.5 CONCLUSÃO

A DM é uma epidemia global emergente em todo o mundo, sendo que a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos na terapêutica, que sejam mais específicos e eficientes, e com boa relação custo-benefício.

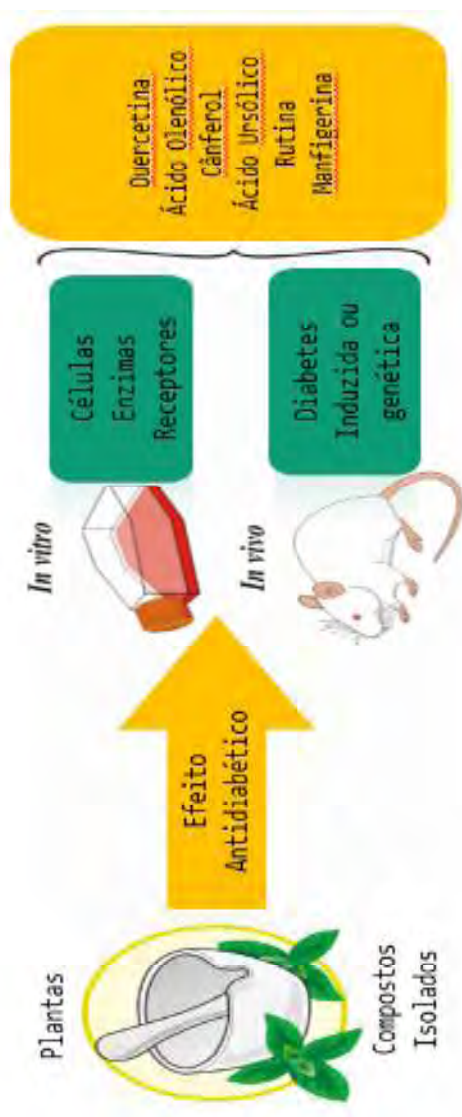
Os produtos naturais, especialmente as espécies vegetais, e seus compostos isolados tendem a ser uma rota mais rápida para a descoberta de novos fármacos, especialmente quando já existe um uso popular de determinada espécie para o tratamento da doença em questão. Isto dá-se tanto pelo fato da inumerável quantidade de novas moléculas que podem ser descobertas, quanto pelo fato de que estas moléculas costumam ter grupos farmacóforos que podem interagir com receptores, enzimas e demais moléculas das vias bioquímicas do organismo.

Baseando-se na análise sistemática da literatura, o presente trabalho demonstrou que a maioria das pesquisas que testaram compostos isolados de plantas foram conduzidos em ensaios *in vitro*. Enquanto os modelos *in vivo* utilizaram predominantemente animais cuja diabetes foi induzida (geralmente por estreptozotocina ou dieta altamente lipídica), e mensuraram parâmetros utilizados na prática clínica como glicemia, insulina, perfil lipídico, entre outros, os modelos *in vitro* utilizaram predominantemente as linhagens de células 3T3-L1, L6, C2C12, HepG-2 e H4IIE para mensurar não somente a utilização de glicose pela célula como também para mensurar a ação dos compostos a nível molecular em alvos como GLUT4, PPAR, IR, AMPK, PKB, PI3K, IRS-1, além de ensaios para inibição de α -glicosidase, α -amilase, PTP1B, DPP-4 e 11 β -HSD1.

Além disso, o presente trabalho também destacou as principais espécies contendo compostos ativos com propriedades antidiabéticas, incluindo *Momordica charantia*, *Morus alba*, *Tinospora crispa* e *Pongamia pinnata*, sendo os principais compostos: quercetina, ácido oleanólico, canferol, ácido ursólico, rutina, β -sitosterol, e mangiferina (Figura 9).

Esta revisão sistemática traçou um perfil dos estudos *in vitro* e *in vivo* que têm sido realizados para a descoberta de novos compostos antidiabéticos, bem como destacou os compostos que são estudados com maior frequência, visando contribuir com o campo da etnofarmacologia e impactar no desenho de novas estratégias na busca de novos compostos no tratamento do diabetes.

Figura 9. Resumo gráfico da revisão sistemática sobre compostos isolados de plantas com ação antidiabética.



CAPÍTULO 2

3 CAPÍTULO 2 - EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DE *Acmella ciliata* (H.B.K) Cassini UTILIZANDO-SE O MODELO DE INFLAMAÇÃO NEUTROFÍLICA, INDUZIDA POR CARRAGENINA, EM CAMUNDONGOS.

3.1 REVISÃO DA LITERATURA

3.1.1 Família Asteraceae

A família Asteraceae (Compositae) é formada por plantas herbáceas, arbustos e menos comumente árvores e são indiscutivelmente a maior família de plantas angiospermas, contendo cerca de 1.600 gêneros e 23.000 espécies caracterizadas por flores de tamanho reduzido e organizadas dentro de um involúcro na forma de cabeça ou capítulo (KENNY et al., 2014).

Devido ao seu grande poder de adaptação ambiental, pode ser encontrada nos mais diversos habitats, preferencialmente em ambientes campestres, e em condições climáticas variadas, em regiões tropicais, subtropicais e temperadas. A família perfaz cerca de 20% da flora de algumas regiões andinas estendendo-se da Patagônia à região Amazônica (CANCELI et al., 2010).

As Asteraceae são conhecidas pelas propriedades terapêuticas, cosméticas e aromáticas. Na literatura é relatado o uso medicinal de espécies dessa família como anti-helmíntico, anti-inflamatório, adstringente, colestérico, anti-hemorrágico, antimicrobiano, diurético, analgésico e antiespasmódico (FABRI et al., 2011).

Por apresentarem as bioatividades acima descritas, os compostos produzidos em espécies da família botânica Asteraceae tem sido importantes para a indústria farmacêutica. A família Asteraceae consta entre as cinco famílias de plantas (Fabaceae, Ephedraceae, Papaveraceae, Asteraceae, e Solanaceae) com maior número de fármacos aprovados pelo *Foods and Drugs Administration* (FDA) para comercialização (ZHU et al., 2011).

3.1.2 Gênero *Acmella*

O gênero *Acmella* é constituído por 30 espécies herbáceas, geralmente caracterizadas como ervas, eretas ou decumbentes, sendo a caracterização morfológica detalhadamente descrita por Jansen (1985) (SILVA; SANTOS, 2011).

As espécies do gênero *Acmella* já foram consideradas como pertencentes ao gênero *Spilanthes*, o que mais tarde foi revisto por Jansen (1985), porém, a nomenclatura da *Acmella* é confusa não sendo incomum encontrar autores que ainda utilizam nomenclatura referente ao gênero *Spilanthes* (SILVA; SANTOS, 2011).

Esse gênero é pantropical, com espécies que ocorrem em praticamente todos os continentes. Quase a metade das espécies existentes são nativas do território brasileiro: *Acmella bellidioides*, *A. brachyglossa*, *A. ciliata*, *A. decumbens* var. *decumbens*, *A. leptophylla*, *A. oleracea*, *A. psilocarpa*, *A. pusilla*, *A. serratifolia*, *A. uliginosa*, *A. alba*, *A. oppositifolia*, *A. paniculata* e *A. marajoensis* (CHUNG et al., 2008; SILVA; SANTOS, 2011).

Alguns estudos mostraram que as espécies do gênero *Acmella* apresentam diversos efeitos farmacológicos, tais como: anti-obesidade (EKANEM et al., 2007), antiplasmodica (MBEUNKUI et al., 2011; SILVEIRA et al., 2016), gastroprotetora (MARIA-FERREIRA et al., 2014; NASCIMENTO et al., 2013), vasodilatadora e antioxidante (WONGSAWATKUL et al., 2008), diurética (RATNASOORIYA et al., 2004), hepatoprotetora (SUJA; RAJASEKHARAN; PUSHPANGADAN, 2003), entre outras.

No entanto, os efeitos farmacológicos mais relatados para este gênero são as ações analgésica e anti-inflamatória. A maioria destes estudos, tanto *in vitro* como *in vivo*, são principalmente focados na espécie *Acmella oleracea* (CHAKRABORTY et al., 2004; RATNASOORIYA; PIERIS, 2005; MARIA-FERREIRA et al., 2014; KIM et al., 2018).

Os efeitos biológicos das espécies de *Acmella* estão relacionados às diferentes classes de fitoquímicos relatados, como alcanidas, terpenóides, cumarinas e compostos fenólicos (MARTIN; BECKER, 1984, 1985; KASPER; MELZIG; JENETT-SIEMS, 2010; PAULRAJ; GOVINDARAJAN; PALPU, 2013). A ação anti-inflamatória é freqüentemente associada à presença de compostos da classe das alcanidas, principalmente devido ao composto majoritário denominado de epilantol (WU et al., 2008; HERNÁNDEZ et al., 2009; BARBOSA et al., 2016).

3.1.3 *Acmella ciliata*

A espécie *Acmella ciliata* (H.B.K) Cass. (sin. *Spilanthes ciliata*) (Figura 10) é uma planta herbácea, perene, com características morfológicas semelhantes às da *A. oleracea* (CHUNG et al., 2008).

Figura 10. *Acmella ciliata* (H.B.K) Cass.



Fonte: (KEIPERT, 2009)

Devido às semelhanças com a espécie *Acmella oleracea*, no Brasil também é conhecida como jambú, agrião ou jambre e é utilizada como condimento no preparo de alimentos típicos da região amazônica. Esta planta de caráter medicinal, utiliza-se de suas folhas e inflorescências para o tratamento de inflamações em geral, pneumonia, gripe, tuberculose e como estimulante do apetite (KASPER; MELZIG; JENETT-SIEMS, 2010; OLIVEIRA; BARROS; MOITA NETO, 2010). Quando mastigadas, suas inflorescências e folhas proporcionam uma sensação anestésica local, devido ao princípio ativo do espilantol, sendo por isso o uso para a dor de dente (VULPI et al., 2007). Na Alemanha, um fitoterápico para uso tópico chamado Spolera[®] contendo o extrato de *A. ciliata* é utilizado no tratamento de ferimentos superficiais de pele e torções (KASPER; MELZIG; JENETT-SIEMS, 2010).

Em relação aos metabólitos secundários, nas inflorescências da *A. ciliata* encontram-se diversos compostos da classe das alcamidas como o espilantol (MARTIN; BECKER, 1984, 1985; SILVEIRA et al., 2016). Mejía, Osorio e Vázquez (2010) utilizaram a técnica de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-MS) para analisar a composição do óleo essencial nas folhas e flores dessa espécie e constataram que sesquiterpenos, terpenos oxidados, monoterpenos cíclicos e acíclicos são a classe de compostos voláteis predominantes.

Ainda, estudos fitoquímicos realizados com as folhas e flores da planta demonstraram, além de terpenos e amidas, a presença

significativa de compostos fenólicos como flavonóides e derivados do ácido cafeoilquínico (KASPER; MELZIG; JENETT-SIEMS, 2010).

Apesar do uso popular da espécie como planta medicinal, raros estudos são encontrados na literatura no que concerne ao seu potencial efeito farmacológico. Silveira et al. (2016) demonstraram o efeito antiplasmódico das partes aéreas desta espécie. O óleo essencial obtido das folhas e flores apresentou ação antimicrobiana para cepas de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, além de não apresentar toxicidade no ensaio realizado com *Artemia salina* (MEJÍA; OSORIO; VÁZQUEZ, 2010). Outro estudo demonstrou o potencial efeito hepatoprotetor da planta, em um modelo de intoxicação hepática induzida por paracetamol em ratos, bem como a capacidade em inibir a peroxidação lipídica em estudos *in vitro* (SUJA; RAJASEKHARAN; PUSHPANGADAN, 2003).

3.1.4 Processo inflamatório

O processo inflamatório pode ser caracterizado, como uma cascata de eventos envolvendo o sistema imunológico e vascular em resposta a um estímulo nocivo, trauma ou infecção. Esse processo é altamente heterogêneo, envolvendo diferentes tipos de células e mediadores, podendo ter característica aguda ou crônica, local ou sistêmica. Tipicamente, no processo inflamatório são observados agentes indutores da inflamação (químico, físico, microorganismos, etc), leucócitos, mediadores e tecidos alvo (NEWTON; DIXIT, 2012; OKIN; MEDZHITOV, 2012; NETEA et al., 2017).

O início do processo inflamatório ocorre através do reconhecimento dos agentes indutores da inflamação, como padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados ao dano (DAMPs), por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), específicos de leucócitos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, que respondem contra esse agente indutor nocivo via fagocitose, bem como produzindo mediadores (OKIN; MEDZHITOV, 2012; NETEA et al., 2017).

Após o reconhecimento do agente nocivo e liberação dos mediadores celulares, inicia-se uma resposta aguda que possui duração variável. Observa-se uma vasodilatação e aumento da permeabilidade microvascular local, seguido pela adesão e infiltração de leucócitos do tipo polimorfonucleares (PMNs), principalmente neutrófilos, e mononucleares no tecido lesionado. Estas células são atraídas pela ação

de diferentes mediadores com a função de quimiotaxia (BUCKLEY; GILROY; SERHAN, 2014).

Os neutrófilos são as primeiras células a serem recrutadas para o local onde iniciou-se o processo inflamatório e são responsáveis, junto com os macrófagos, pela destruição do agente causal por meio da fagocitose, liberação de enzimas proteolíticas, espécies reativas de oxigênio (EROs) e armadilhas extracelulares (NETs). No citoplasma dos neutrófilos encontram-se três tipos de grânulos: grânulos primários (azurófilos), secundários (específicos) e os terciários (gelatinase), além de vesículas secretoras. Nos grânulos primários, a enzima mieloperoxidase (MPO) destaca-se como um dos principais componentes do sistema microbicida dos neutrófilos (MAYADAS; CULLERE; LOWELL, 2014; SOEHNLEIN et al., 2017).

A MPO é descrita como uma enzima com propriedades pró-inflamatórias expressa principalmente em neutrófilos (cerca de 5%). Essa enzima peroxidase tem como função primordial a conversão do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em ácido hipocloroso (HOCl), um composto com ação antimicrobiana importante liberado durante a resposta imune inata. No entanto, a ativação contínua do sistema MPO- H_2O_2 -HOCl pode promover uma lesão tecidual, isto porque o HOCl é capaz de iniciar reações de oxidação em lipídeos, no ácido desoxirribonucleico (DNA) e em lipoproteínas (KLEBANOFF, 2005; NAUSEEF, 2014; ODOBASIC et al., 2014; KATO, 2016).

O estudo sobre a MPO é uma ferramenta útil para a avaliação indireta da presença de neutrófilos ativados no sítio do processo inflamatório, sendo que esta enzima pode ser encontrada em enfermidades respiratórias graves como a asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (ZHU et al., 2014).

Outras células importantes no processo inflamatório são os monócitos e os macrófagos, os quais desempenham importante função na imunidade inata como: apresentação de antígenos, fagocitose e imunomodulação. Os monócitos, após migrarem para o tecido, se diferenciam em macrófagos, e quando ativadas tem a capacidade de secretar citocinas, óxido nítrico sintase (NOS) e, ainda, aumentar a atividade da adenosina-deaminase (ADA). As interações entre neutrófilos e monócitos / macrófagos permitem que o hospedeiro se defenda eficientemente e elimine patógenos estranhos. No entanto, é cada vez mais claro que essas interações podem ser prejudiciais para o organismo se não forem rigidamente reguladas. (AUFFRAY; SIEWEKE; GEISSMANN, 2009; PRAME KUMAR; NICHOLLS; WONG, 2018).

A ADA é uma enzima que cataliza irreversivelmente a desaminação da desoxiadenosina e adenosina em desoxinosina e inosina, respectivamente, e também possui papel importante na maturação e na ativação de monócitos e de linfócitos, podendo ser utilizada como marcador da atividade de células mononucleares (KRENKE; KORCZYŃSKI, 2010; ANTONIOLI et al., 2018).

A adenosina é um mediador endógeno com ação pleiotrópica e desempenha efeitos anti-inflamatórios ou pró-inflamatórios, dependendo do tipo de receptor ativado, da célula envolvida e da sua concentração no sítio inflamatório. Para tanto, já foram identificados quatro receptores para adenosina, sendo todos estes acoplados à proteína G: A1, A2A, A2B e A3, sendo a atividade anti-inflamatória da adenosina mediada principalmente pela ativação do receptor A2A. Estes receptores podem ser encontrados em praticamente todas as células do sistema imune como macrófagos, mastócitos, neutrófilos e eosinófilos (ANTONIOLI et al., 2014, 2018; YAGO et al., 2015).

Neste contexto, a atividade da ADA é importante na regulação das concentrações extracelulares de adenosina e, conseqüentemente, no controle da estimulação do receptor, desempenhando assim um papel central na modulação da resposta inflamatória em doenças pulmonares crônicas, artrite reumatóide, doenças inflamatórias intestinais e sepse, pois a atividade da ADA encontra-se elevada no lavado pleural de pacientes com tuberculose, DPOC e no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide (NALESNIK; NIKOLIĆ; BUĆMA, 2012; ANTONIOLI et al., 2014, 2018).

A liberação de mediadores inflamatórios é uma etapa essencial na consolidação da inflamação. Uma das substâncias também em destaque é o óxido nítrico (NO), que é um gás solúvel, liberado principalmente por células endoteliais e macrófagos, que participa de diversos processos biológicos como a regulação do tônus vascular, a inflamação, a neurotransmissão e a apoptose (LO FARO et al., 2014).

Além dos mediadores já citados, destacam-se as citocinas. Estas são proteínas solúveis de baixo peso molecular, secretadas por diversas células, tais como: neutrófilos, linfócitos, monócitos, macrófagos, mastócitos, células: *natural killer* (NK), dendríticas, endoteliais, epiteliais, entre outras. Essa liberação é dependente da ativação de fatores de transcrição gênica como: o fator de transcrição nuclear kappa-B (NF-κB) e o ativador proteico-1 (AP-1). De modo geral, as citocinas estão relacionadas a funções de crescimento, diferenciação e ativação celular, e desta forma, auxiliam na manutenção da homeostasia e

determinam o tipo de resposta imune a ser ativada (MURALIDHARAN; MANDREKAR, 2013; STOW; MURRAY, 2013)

Ainda, com base na secreção de citocinas e na resposta frente aos patógenos, os linfócitos T auxiliares, do inglês *helpers*, podem se diferenciar em diferentes subgrupos, sendo os principais estudados: o linfócito T auxiliador 1 (Th1), linfócitos T auxiliador 2 (Th2), linfócitos T auxiliador 17 (Th17) e os linfócitos T reguladores (Tregs). Esta diferenciação é importante, visto que esses linfócitos promovem a modulação da resposta imune, o que acarretará na liberação de citocinas específicas dependendo do tipo do patógeno e do local da lesão (ZHANG; WU; WU, 2011; MACIVER; MICHALEK; RATHMELL, 2013).

A resposta Th1, denota na liberação de citocinas que são produzidas pelos linfócitos T do tipo Th1 como por exemplo a interleucina-(IL) 2, interferon γ (IFN)- γ , e fator de necrose tumoral α (TNF- α). Nesta resposta estão envolvidas células como macrófagos e neutrófilos que atuam na proteção contra patógenos intracelulares como protozoários, bactérias e vírus, outras citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-1 β também estão envolvidas nesta resposta. Desequilíbrios nesse sistema costumam ser a causa de doenças autoimunes de caráter inflamatório (ZHANG; WU; WU, 2011; VAHEDI et al., 2013; RAPHAEL et al., 2015).

Já a resposta Th2, promove a liberação de citocinas produzidas por linfócitos T do tipo Th2 e ativação de outras células como mastócitos, basófilos e eosinófilos. Dentre as citocinas destacam-se: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Estas citocinas são responsáveis pela ativação de células B, imunidade humoral, proteção contra helmintos, na patogênese da asma e da alergia (VAHEDI et al., 2013; RAPHAEL et al., 2015; WYNN, 2015)

Além da resposta produzida por células Th1 e/ou Th2, há a ativação da resposta mediada pelos linfócitos T do tipo Th17. Estas células liberam como principal citocina, a IL-17 que está associada ao recrutamento e a ativação de neutrófilos no sítio inflamatório, além da ativação do sistema imune inato e adaptativo. Esta citocina exerce potente papel pró-inflamatório e, durante uma infecção, esta é necessária para eliminar bactérias e fungos extracelulares, induzindo peptídeos antimicrobianos, como a defensina. Por outro lado, a IL-17 também está diretamente associada à patogênese de várias doenças inflamatórias e autoimunes como artrite reumatoide, esclerose múltipla, espondilite anquilosante, psoríase entre outras, e até mesmo câncer (NOACK; MIOSSEC, 2014; RAPHAEL et al., 2015; KUWABARA et al., 2017).

Independentemente se a inflamação é microbiana ou não, a carga letal promovida pelos neutrófilos não é somente destrutiva contra agentes invasores ou células mortas, mas também é perigoso para o tecido do hospedeiro. Portanto, a remoção dos neutrófilos no sítio inflamatório, após a eliminação do agente estranho, é um fator importante na resolução da inflamação. Para isso, os neutrófilos acumulados no sítio inflamatório desencadeiam o processo de apoptose e os seus restos celulares são rapidamente removidos por macrófagos e monócitos (fenótipo M2). A deficiência no processo de apoptose e a não remoção celular dessas células no sítio inflamatório promove a inflamação crônica, que é a base de diversas doenças como a DPOC e as doenças autoimunes (WANG; ARASE, 2014).

Em oposição à resposta pró-inflamatória dos subtipos Th1/Th17 está o subtipo Treg. Estes linfócitos são responsáveis pela supressão imunológica por meio de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e o fator de crescimento transformador β (TGF- β) que contribuem na promoção da apoptose celular e inibem o recrutamento e a ativação de novas células no sítio inflamatório, garantindo a manutenção da homeostase imunológica frente à uma ativação exacerbada do sistema, impedindo assim que a inflamação avance para um caráter crônico (BUCKLEY; GILROY; SERHAN, 2014; RAPHAEL et al., 2015).

Além de células e mediadores, fatores de transcrição como o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) estão envolvidos no processo inflamatório, modulando as cascatas de sinalização celular que promovem diferentes respostas biológicas, tais como apoptose, sobrevivência, diferenciação, proliferação e/ou migração celular (NAPETSCHNIG; WU, 2013; LIU et al., 2017).

O NF- κ B é fundamental na inflamação, na imunidade e na apoptose, regulando a atividade de diversos genes, dentre os quais se pode destacar os genes envolvidos na ativação, produção e liberação de enzimas como: a oxido nítrico sintase induzível (iNOS) e a ciclooxigenase 2 (COX-2), além das citocinas pró-inflamatórias como: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), IL-6 e IL-17 e das moléculas de adesão: E-selectina, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) (NAPETSCHNIG; WU, 2013; LIU et al., 2017).

O NF- κ B pode ser estimulado por diversos fatores, tais como: neurotransmissores, citocinas, ésteres de forbol, ceramidas, produtos provenientes de vírus e bactérias, radiação ultravioleta, produtos decorrentes da ativação enzimática da iNOS e da COX-2. Quando não estimulado, o NF- κ B encontra-se no citoplasma ligado à proteína

inibitória kappa B (I κ B) que impede a translocação do NF- κ B para o núcleo. Para que haja a ativação do NF- κ B e sua posterior translocação para o núcleo, é necessário que ocorra a fosforilação e a degradação da proteína I κ B (NAPETSCHNIG; WU, 2013; LIU et al., 2017).

A ativação do NF- κ B pode ocorrer pela via clássica, que é mais rápida e transiente, a qual depende da ativação do complexo protéico IKK (duas subunidades catalíticas IKK α e IKK β) e uma unidade regulatória denominada de NEMO (IKK γ). Ou por via alternativa, que é mais lenta e persistente, na qual há ativação de outras proteína quinases indutoras, a NIK e a IKK α ativadas através de receptores da superfamília TNF como: CD40 encontrada na superfície de linfócitos B, receptor da linfotoxina β e receptor do fator ativador de linfócitos B (BAFFR) (NAPETSCHNIG; WU, 2013; LIU et al., 2017).

O processo inflamatório agudo, assim como a patogênese de doenças de caráter inflamatório, tais como a asma, DPOC, DM 1 e 2, artrite reumatoide, esclerose múltipla e outras doenças autoimunes, assim como o câncer, envolvem a ativação contínua deste fator de transcrição, o que induz a expressão e a liberação de diversos mediadores inflamatórios, e o torna um alvo em potencial na terapêutica de condições inflamatórias (GOLAN-GOLDHIRSH; GOPAS, 2014; LIU et al., 2017; TILBORGHES et al., 2017).

As proteínas-quinase ativadas por mitógenos (MAPKs) promovem a fosforilação protéica em cascata, que regulam várias atividades celulares como por exemplo: expressão gênica, proliferação, sobrevivência e morte celular. Em mamíferos, existem vias de MAPKs distintas, incluindo a via da quinase controlada pela sinalização extracelular (ERK), a via proteína quinase c-jun ativada pelo estresse (JNK), além da via da proteína quinase 38 (p38). Existem alguns componentes que são compartilhados por essas vias dependendo do tipo de estímulo que originou a ativação da cascata. A ativação de p38 e JNK está geralmente associada à apoptose, enquanto que a via da ERK 1 e 2 atua na sobrevivência celular, inibindo a atividade da apoptose (SABIO; DAVIS, 2014).

A p38, em especial o subtipo α , é a principal MAPK envolvida na produção de mediadores inflamatórios, incluindo fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e ciclooxigenase-2 (COX-2). É expressa tanto em macrófagos quanto em neutrófilos, portanto essa via de sinalização desempenha um papel essencial na regulação do processo inflamatório (YANG et al., 2014b).

A p38 MAPK encontra-se ativada em células de pacientes com asma grave e DPOC, e vários inibidores seletivos demonstraram-se

eficazes na redução da inflamação pulmonar em modelos experimentais de asma e DPOC. Atualmente, o interesse na pesquisa de inibidores da p38 confirmam esta proteína quinase como um alvo importante na pesquisa de novos agentes anti-inflamatórios (YANG et al., 2014b; GROSS; BARNES, 2017).

3.1.5 Modelo inflamatório da pleurisia induzida pela carragenina em camundongos

Modelos animais vêm sendo utilizados para o estudo da inflamação e das doenças autoimunes há quase um século. Embora essenciais para o estudo das doenças, estes modelos podem apresentar diferenças em relação aos humanos. Um exemplo disto, é que várias doenças não acontecem naturalmente em roedores e devem ser induzidas quimicamente ou por modificação gênica para mimetizar as doenças que ocorrem em humanos. Ainda assim, os modelos com animais contribuem para o entendimento da fisiopatologia e para o desenvolvimento de novos tratamentos para diversas doenças (WEBB, 2014; VAN MEER; GRAHAM; SCHUURMAN, 2015; BENSON et al., 2018).

Nos modelos de inflamação *in vivo*, busca-se mimetizar a resposta fisiopatológica que ocorre nas doenças inflamatórias, estudando-se por exemplo o influxo leucocitário, a liberação de proteínas de fase aguda, as enzimas, o estresse oxidativo, a destruição tecidual, a concentração de citocinas e outros parâmetros envolvidos na inflamação.

Como já descrito, a inflamação aguda é caracterizada pela liberação de diversos mediadores. O modelo da pleurisia induzida pela carragenina, em camundongos ou em ratos é útil para mimetizar as doenças relacionadas à injúria pulmonar. Este modelo é caracterizado pela infiltração leucocitária (principalmente neutrófilos) na cavidade pleural, liberação de mediadores relacionados ao estresse oxidativo: espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), liberação de citocinas, além da ativação de diferentes fatores de transcrição (SALEH; CALIXTO; MEDEIROS, 1996; CUZZOCREA et al., 2001; IMPELLIZZERI et al., 2011; DA ROSA et al., 2017).

A resposta inflamatória desencadeada pela administração intrapleural (i.pl) da carragenina, em camundongos é do tipo bifásica. Em um primeiro momento (4 horas após administração da carragenina) uma resposta aguda é estabelecida e caracterizada pela migração neutrofílica para cavidade pleural, além do aumento da exsudação

devido ao aumento da permeabilidade vascular causada pela liberação de mediadores responsáveis pelo processo inflamatório. Seguindo esta fase inicial, o modelo ainda oferece o estudo de uma fase tardia (48 horas após administração da carragenina), onde ocorre o início do remodelamento tecidual com a inversão no perfil leucocitário, ou seja, aumento de células do tipo mononucleares, porém ainda com grande aumento da exsudação (SALEH; CALIXTO; MEDEIROS, 1996).

A carragenina, um polissacarídeo altamente sulfatado obtido de algas vermelhas (Rodophyceae) tem a capacidade de ativar a resposta imune inata através da ativação da via de sinalização do TLR4 e pela formação extracelular de EROs. Ainda não se sabe exatamente qual o mecanismo de interação da carragenina com o TLR4, mas evidências demonstram que este agente flogístico interage diretamente estimulando e ativando a proteína intracelular Bcl-10 que por sua vez ativa o fator de transcrição NFκB e as MAPKs. Além disso, a carragenina também é capaz de alterar as concentrações da proteína de choque térmico 27 (Hsp27) através da formação de EROs. A diminuição da Hsp27 está envolvida na ativação de quinases que por sua vez também estão relacionadas com a ativação do NFκB e das MAPKs (DONG et al., 2006; BHATTACHARYYA; DUDEJA; TOBACMAN, 2008; BHATTACHARYYA et al., 2013).

No lavado da cavidade pleural de animais com pleurisia induzida pela carragenina é possível quantificar leucócitos, exsudação (proteínas), enzimas relacionadas ao processo inflamatório, metabólitos do NO e citocinas. Além disso, devido o estresse tecidual que a carragenina causa na cavidade pleural ainda é possível avaliar o dano tecidual no pulmão através de análise histológica (LUZ et al., 2016; PEREIRA DOS SANTOS NASCIMENTO et al., 2016; DA ROSA et al., 2017).

3.2 HIPÓTESES

H0: A espécie *Acmella ciliata* (H.B.K) Cass., suas frações e os compostos isolados não possuem atividade anti-inflamatória em ensaios *in vivo*.

H1: A espécie *Acmella ciliata* (H.B.K) Cass., suas frações e os compostos isolados possuem atividade anti-inflamatória em ensaios *in vivo*.

3.3 OBJETIVOS

3.3.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito anti-inflamatório do extrato bruto, frações e compostos isolados obtidas da espécie *Acmella ciliata* (H.B.K) Cass., administrados sistemicamente utilizando-se o modelo da pleurisia induzida pela carragenina, em camundongos.

3.3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito do material vegetal (extrato bruto, frações e compostos isolados) sobre a migração dos leucócitos, em especial de neutrófilos, na cavidade pleural;
- Avaliar o efeito do material vegetal sobre a exsudação na cavidade pleural;
- Avaliar o efeito do material vegetal sobre as concentrações das enzimas MPO e ADA no lavado pleural;
- Avaliar o efeito do material vegetal sobre as concentrações das citocinas TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10 e IL-17 no lavado pleural;
- Avaliar o efeito dos compostos isolados sobre a ativação do NF- κ B no tecido pulmonar;
- Avaliar o efeito dos compostos isolados sobre a ativação da p38 MAPK no tecido pulmonar.

3.4 METODOLOGIA

3.4.1 Material vegetal

3.4.1.1 Coleta do material vegetal

As partes aéreas de *A. ciliata* foram coletadas na Associação dos Funcionários Fiscais de Santa Catarina (-27°26'15.7" -48°27'28.4"), Canasvieiras, Florianópolis, Santa Catarina, no mês de novembro de 2013. A identificação botânica foi realizada pelo Prof. Dr. Marcos Sobral (Universidade Federal de São João del Rei) e uma exsiccata representativa está depositada no Herbário do Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro sob o número RB 612273.

3.4.1.2 Obtenção do extrato bruto de *A. ciliata*

Todo o processo de obtenção do extrato bruto (EB), fracionamento e obtenção de compostos da planta foram realizadas pela doutoranda Narjara Silveira, no Laboratório de Farmacognosia da UFSC, sob orientação da professora Dra. Maique Weber Biavatti.

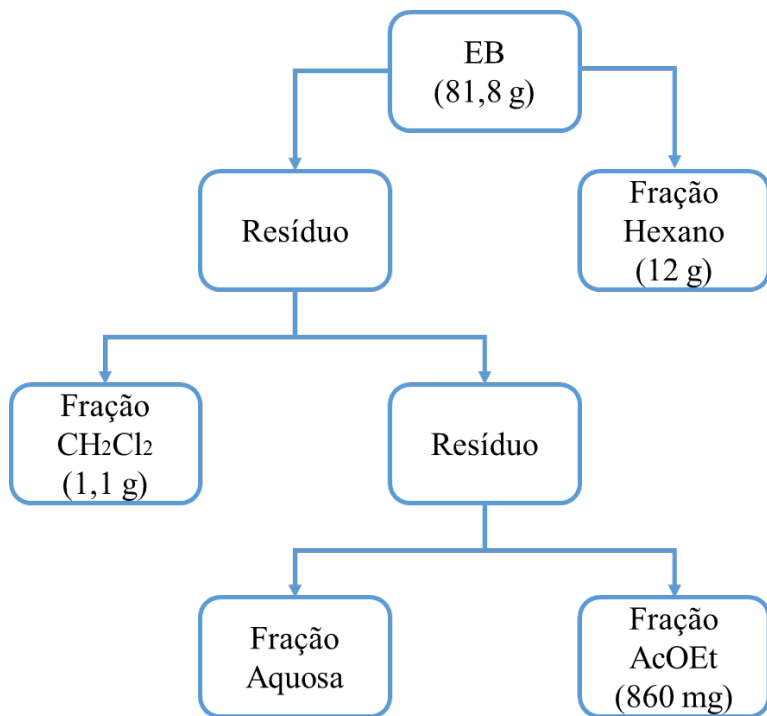
As partes aéreas coletadas (2.524,6 g) foram trituradas e maceradas com 8 L de etanol (EtOH) a temperatura ambiente, por 7 dias. Este processo repetiu-se por mais duas vezes. Após a extração, o extrato hidroetanólico foi filtrado e seco em evaporador rotatório sob pressão reduzida a 40 °C e posteriormente liofilizado, obtendo-se 81,8 g (3,24%) de extrato bruto (EB) da *A. ciliata*.

3.4.1.3 Obtenção das frações de *A. ciliata*

O EB liofilizado foi disperso em 200 mL de solução de EtOH-H₂O (5:95, v/v) e submetido à extração líquido-líquido, em funil de separação, sob agitação manual, com os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila, resultando nas respectivas frações: hexano (Hex) (12 g), diclorometano (CH₂Cl₂) (1,1 g), acetato de etila (AcOEt) (860 mg) e resíduo aquoso (Aq) (não liofilizado) (Figura 11).

A extração líquido-líquido foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e, de acordo com os perfil observado, a fração hexano foi escolhida para o fracionamento cromatográfico, com o objetivo de se obter as alcaloides da *A. ciliata*.

Figura 11. Extração líquido-líquido do extrato bruto hidroetanólico de *Acmella ciliata*.



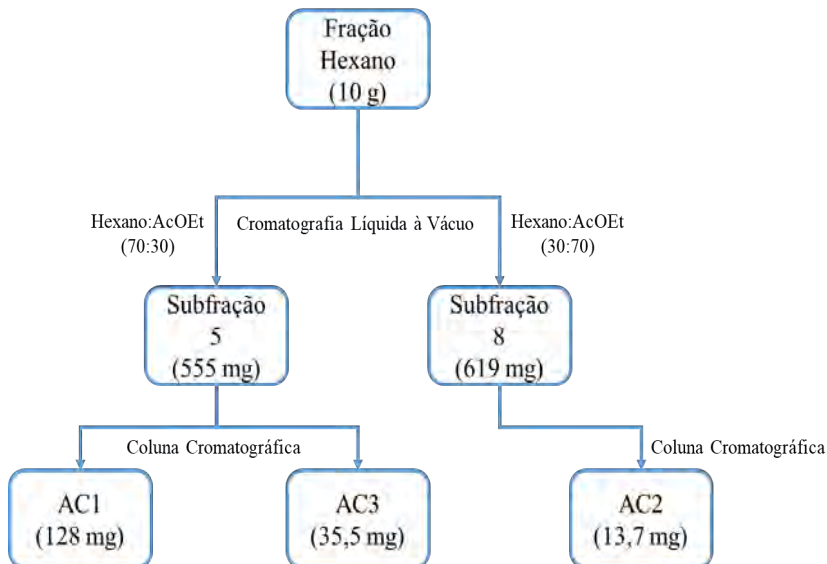
AcOet: acetato de etila, CH_2Cl_2 : diclorometano, EB: extrato bruto.

3.4.1.4 Fracionamento da fração hexano do extrato bruto de *Acmella ciliata* e obtenção dos compostos.

A fração hexano (10 g) foi submetida à cromatografia líquida a vácuo (CLV), utilizando-se gel de sílica 60 (0,04 – 0,063 mm) Silicycle® como fase estacionária e um sistema gradiente de solventes composto por hexano e AcOEt, em polaridade crescente, como fase móvel. Desse processo obtiveram-se 10 subfrações as quais foram avaliadas via CCD para a seleção da subfração 5 e subfração 8. A subfração 5 (555 mg) e 8 (619 mg) foram submetidas a outros fracionamentos em coluna cromatográfica com gel de sílica 60 (0,04 – 0,063 mm) Silicycle® (h=35 cm; Ø=2,0 cm) como fase estacionária e um sistema gradiente de solventes compostos por hexano e AcOEt, em

polaridade crescente, como fase móvel. Da subfração 5 obtiveram-se os compostos AC1 (128 mg) e AC3 (35,5 mg), e da subfração 8 obteve-se o composto AC2 (13,7 mg) (Figura 12).

Figura 12. Fracionamento da fração hexano e obtenção das alcamidas da espécie *Acmella ciliata*.



AcOEt: acetato de etila, AC1: espilantol, AC2: 2,3-epoxi-N-feniletilamida-6,8-nonodiinamida AC3: (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida.

3.4.1.5 Estudo do perfil fitoquímico do extrato bruto da *Acmella ciliata*

A análise do extrato bruto etanólico da *A. ciliata* e a obtenção do cromatograma foi realizada pela doutoranda Narjara Silveira e pelo professor Dr. Louis P. Sandjo que utilizaram um sistema cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC) *Acquity* equipado com detector de arranjo de diodos (PDA), amostrador automático, sistema quaternário de solventes e uma coluna cromatográfica *Acquity* BEH C18 (50 x 1,0 mm e 1,7 μ m) (Waters) da Central de Cromatografia, do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). A coluna cromatográfica foi mantida a 40 °C, enquanto a bandeja com as amostras permaneceu a temperatura de 20 °C.

O sistema UPLC estava acoplado ao Espectrômetro de massas MS/MS Xevo G2-S QToF (Waters) com ionização por *electrospray*

(ESI) operando nos modos positivo (ESI+) e negativo (ESI-). Os parâmetros do sistema foram: fluxo do gás do cone 60 L/h; fluxo do gás de dessolvatação 900 L/h; voltagem no cone 40 V; voltagem na fonte 80V. O argônio foi utilizado como gás de colisão e o nitrogênio como gás de nebulização, dessolvatação e de cone. A solução de Leucina encefalina foi utilizada como padrão de referência.

Os EB foi solubilizado em solvente metanol ultrapuro (grau HPLC), na concentração de 0,5 mg/mL e filtrado em membrana filtrante de politetrafluoretileno expandido (PTFE) com poro de 0,22 μm e diâmetro de 13 mm.

A fase móvel empregada foi um sistema gradiente de eluição utilizando os solventes água/ácido fórmico (0,1%) (v/v) na bomba A e acetonitrila na bomba B nas seguintes proporções: 0–5 min, 95% A e 5% B; 5–7 min, 50% A e 50% B; 7–7,2 min, 20% A e 80% B; 7,2–9,7 min, 10% A e 90% B; 9,7–15 min, 95% A e 5% B. O volume de injeção foi de 2 μL e o fluxo manteve-se em 0,3 mL/min.

Os espectros de massas foram adquiridos no modo positivo na faixa de varredura de 100 – 800 m/z. Os dados foram processados e armazenados utilizando-se o software MassLynx™ V4.1 Mass Spectrometry (Waters, USA).

3.4.1.6 Elucidação estrutural dos compostos

Os compostos isolados foram submetidos a análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C e bidimensionais (Correlação quântica heteronuclear single - HSQC e Correlação heteronuclear de múltiplas ligações - HMBC).

Os experimentos foram realizados em espectrômetros Bruker modelo AC 200 (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C) na Central de Análises (Departamento de Química/UFSC), modelo Fourier 300 (300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C) na Central Analítica do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFSC, em parceria com a Profa. Dra. Maique Weber Biavatti e a Dra. Narjara Silveira, assim como em modelo Ascend 600 (600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C) no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba/PR, em parceria com o Prof. Dr. Andersson Barison.

Os compostos analisados foram dissolvidos em aproximadamente 0,6 mL de clorofórmio e/ou acetona deuterados com Tetrametilsilano (TMS), utilizado como referência interna. Os dados adquiridos foram processados nos software ACD lab (SpecManager®) e TopSpin 3.1

(Bruker®). Os deslocamentos químicos foram mensurados em partes por milhão (ppm) da frequência aplicada e as constantes de acoplamento (J) mensuradas em Hertz (Hz) e os resultados foram comparados com dados disponíveis na literatura (MARTIN; BECKER, 1984, 1985).

Os compostos isolados também foram caracterizados por Espectrometria de Massas. Os experimentos foram realizados em espectrômetros de massas ESI-Q-TOF Bruker, modelo micrOTOF-Q II 10243, no Laboratório Central de Biologia Molecular (CEBIME), da UFSC e Xevo G2-XS QTOF Waters, da Central de Cromatografia, no Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFSC, em parceria com o Prof. Dr. Louis P. Sandjo.

3.4.2. Experimentos *in vivo*

Delineamento do estudo: Estudo experimental prospectivo e controlado.

3.4.2.1 Animais

Neste protocolo experimental, utilizaram-se camundongos albinos *Swiss* com 4-5 semanas de vida, fêmeas, pesando entre 22-25 g, todos fornecidos pelo Biotério Central da UFSC. Os animais foram ambientados por pelo menos 1 semana antes dos protocolos experimentais em instalações próprias no Laboratório de Pesquisa em Imunologia (LAPI/UFSC) com ciclos de luz alternados (12/12 horas), temperatura controlada $20 \pm 2^\circ \text{C}$ e acesso a ração e água tratada *ad libitum*.

Os procedimentos utilizados foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFSC) sob protocolos de números PP00757 e 4720140616.

3.4.2.2 Procedimento anestésico e morte indolor assistida

Para os procedimentos onde a anestesia foi necessária, os animais foram anestesiados com uma solução de 0,05 ml de xilazina (15 mg/kg) e quetamina (75 mg/kg) administrados por via intraperitoneal (i.p.). Os experimentos foram realizados após a anestesia profunda dos animais.

Para a morte indolor assistida, os animais foram inicialmente anestesiados com os mesmos anestésicos e após o devido aprofundamento da anestesia, receberam uma overdose (2 x dose anestésica i.p.) destes mesmos anestésicos administrados pela veia submandibular (intravenosa, i.v.).

3.4.3 Protocolo experimental

3.4.3.1 Desenho experimental e indução da pleurisia com carragenina

A pleurisia foi induzida através de uma injeção intrapleural (i.pl) de 0,1 mL de solução de carragenina- λ (Cg) a 1% de acordo com o modelo descrito por Saleh, Calixto e Medeiros (1996).

Inicialmente definiu-se uma curva dose-resposta. Para isto, no dia dos experimentos os animais foram randomizados e divididos em diferentes grupos experimentais (n = 5-6 por grupo):

- **Controle basal:** animais saudáveis e tratados apenas com veículo (90% NaCl 0,95%, 5% DMSO, 5% Tween 20) administrado por via intraperitoneal (i.p.).

- **Controle negativo:** animais inflamados com carragenina e tratados com veículo (90% NaCl 0,95%, 5% DMSO, 5% Tween 20) administrado por via i.p.;

- **Controle positivo:** animais inflamados com carragenina e tratados com dexametasona 0,5 mg/kg administrado por via i.p.;

- **Grupos experimentais:** animais inflamados com carragenina e tratados com diferentes doses do extrato bruto, frações ou compostos isolados de *A. ciliata* administrados por via i.p.

A carragenina foi administrada na cavidade pleural direita através do espaço intercostal pela injeção i.pl de 0,1 mL após 30 minutos do tratamento com o material vegetal ou fármaco de referência (dexametasona), exceto o grupo controle basal que ao invés da carragenina recebeu injeção i.pl. de NaCl 0,95% .

Após 4 horas da administração do agente flogístico, procedeu-se a morte indolor assistida dos animais, como descrito no ítem 2.4.2.2. Em seguida, para obtenção do lavado pleural, a cavidade pleural foi exposta e lavada com 1 ml de solução salina tampão fosfato (PBS) [pH 7,6, composição NaCl (130 mmol/L), Na₂HPO₄ (5 mmol/L), KH₂PO₄ (1 mmol/L)] em água destilada (1L) contendo heparina (20 IU/mL).

As amostras do lavado pleural foram coletadas para a determinação da migração leucocitária (total e diferencial) e exsudação e consequente definição de uma curva dose-resposta. No estudo da curva dose-resposta para o EB, as frações e os compostos isolados de *A. ciliata* obteve-se a menor dose efetiva que foi capaz de diminuir significativamente as concentrações da migração de leucócitos e/ou exsudação. Essa menor dose encontrada foi utilizada para o estudo da curva tempo resposta, na qual uma única dose do extrato bruto foi administrada previamente à carragenina (30 min, 1 h e 2 h) em

diferentes grupos de animais. Decorridos 4 h da administração da carragenina os animais foram sacrificados e os parâmetros leucócitos e exsudação foram analisados. O menor tempo de tratamento que inibiu os leucócitos e ou a exsudação foi escolhido para a análise das concentrações de MPO, ADA, citocinas (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17 e IL-10) no lavado pleural. O resultado da curva tempo-resposta obtido com o extrato bruto foi estendido para o estudo anti-inflamatório das frações e dos compostos isolados da *A. Ciliata*.

Para a avaliação indireta da exsudação, os animais foram tratados com uma solução do corante azul de Evans (25 mg/kg, 0,2 mL/animal), administrados por i.v.) 10 min antes da indução da pleurisia por carragenina (Figura 13) (SALEH; CALIXTO; MEDEIROS, 1996). Na análise da MPO, ADA, citocinas e fatores de transcrição, os animais não recebem a injeção com azul de Evans, uma vez que este corante poderia interferir nas dosagens colorimétricas e enzimáticas empregadas para a quantificação desses parâmetros (Figura 14).

Figura 13. Esquema para a obtenção do lavado pleural para determinação de leucócitos e da exsudação no modelo experimental da pleurisia induzida pela carragenina.

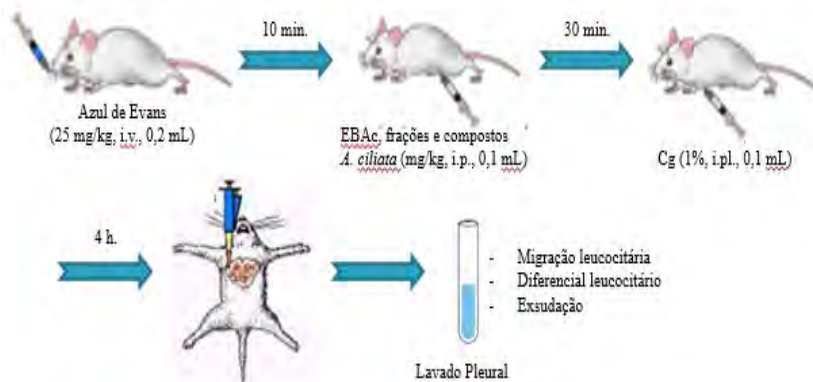
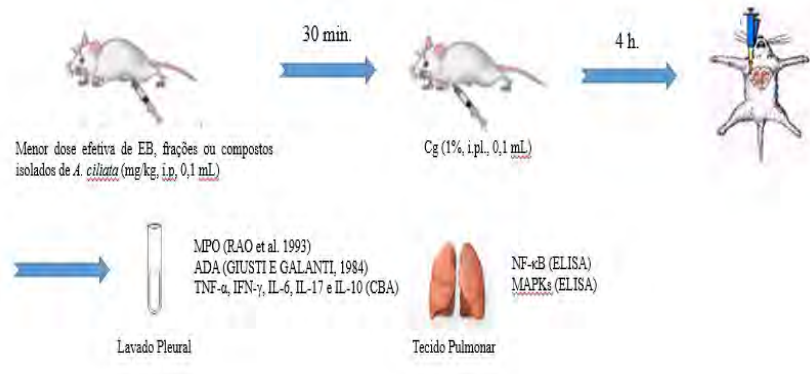


Figura 14. Esquema para a obtenção do lavado pleural e do tecido pulmonar para determinação de MPO, ADA, citocinas (lavado), NF- κ B e MAPKs (pulmões) no modelo experimental da pleurisia induzida pela carragenina



3.4.4 Técnicas utilizadas para a avaliação *in vivo* do efeito anti-inflamatório do extrato bruto, frações e dos compostos isolados

3.4.4.1 Determinação da contagem total e diferencial de leucócitos

Na determinação da contagem total de leucócitos utilizou-se um contador veterinário automatizado de leucócitos com parâmetros calibrados para camundongos (MINDRAY, BC2800 Vet, Nanshan, Shenzhen, China).

A contagem diferencial de leucócitos foi realizada com a confecção de lâminas realizadas com alíquotas de 50 μ L dos lavados da cavidade pleural. As células do lavado foram concentradas por meio de centrifugação em citocentrífuga (Cytopro® cytocentrifuge Wescor, modelo: 7620, EUA), coradas com a coloração de May-Grünwald-Giemsa e a contagem foi realizada em microscópio ótico comum e objetiva de imersão (aumento de 1000 vezes), contando-se 100 células por lâmina.

Os resultados obtidos foram expressos em número total de leucócitos, neutrófilos e mononucleares ($\times 10^6$ /mL).

3.4.4.2 Determinação da exsudação

Para determinação indireta da concentração de exsudato, os animais foram tratados com uma solução do corante azul de Evans (25

mg/kg; 0,2 mL/animal; i.v.) 10 min antes dos tratamentos dos animais com o EB, frações ou compostos isolados, ou o fármaco dexametasona. O corante azul de Evans liga-se a proteínas plasmáticas como a albumina, desta forma é possível quantificar indiretamente a exsudação (SALEH; CALIXTO; MEDEIROS, 1996).

No dia dos experimentos, uma alíquota (200 μ L) do lavado da cavidade pleural foi coletada e mensurada por meio da densidade ótica das amostras em leitora de microplacas de enzimaímunoensaio (ELISA) (Organon Teknica, Roseland, New Jersey, EUA), em 620 nm. Determinou-se uma curva analítica com diferentes concentrações do corante azul de Evans (0,01 a 50 μ g/mL) seguido pela regressão linear e análise de uma equação da reta para se estimar a concentração desse corante nas amostras.

3.4.4.3 Determinação das concentrações da mieloperoxidase

Os ensaios para a determinação das concentrações da MPO foram realizados de acordo com a metodologia descrita por Rao et al. (1993). Após a coleta, o lavado pleural foi inserido em eppendorfs e passou por processo de congelamento e descongelamento (*freeze thaw*). Neste lavado foi adicionado uma solução de brometo de hexadeciltrimetilamônio (HTAB) 0,5 % (Sorvall™ ST 40, Thermo Scientific®, Swedesboro, NJ, EUA). Esta mistura foi agitada em vortex e centrifugada 40.000 x G por 15 minutos a 4 °C. O sobrenadante (20 μ L) foi coletado para a determinação das concentrações da MPO. Com este objetivo, os sobrenadantes foram transferidos para uma placa de ELISA de 96 poços onde foi adicionado 180 μ L de solução de reação (0,167 mg/mL de o-dianisidina, 2 HCl e 0,0005% de H₂O₂). Após incubação de 15 min à temperatura ambiente, a reação enzimática foi interrompida com adição de 30 μ L de azida sódica (NaN₃, 1%). Finalmente, as placas de ELISA foram lidas em uma leitora de microplacas (Organon, Tecknica, Roseland, Nova Jersey, EUA) no comprimento de onda de 450 nm. Uma curva analítica com diferentes concentrações de MPO obtidas de neutrófilos humanos (0,7 à 140 mU/ml), teve sua densidade ótica determinada, e desta forma através da equação da reta obteve-se a quantificação dos valores desconhecidos de MPO nas amostras do lavado pleural (RAO et al., 1993).

3.4.4.4 Determinação das concentrações da adenosina-desaminase

A determinação das concentrações da ADA foi realizada como já descrito por Giusti e Galanti (1984). As amostras do lavado da cavidade pleural foram inseridas em eppenderfs e centrifugadas (300 x G por 5 min a 4 °C) (Sorvall™ ST 40, Thermo Scientific®, Swedesboro, NJ, EUA). Os sobrenadantes (10 µL) foram transferidos para tubos de ensaio onde a reação enzimática teve início com a adição de 250 µL de solução de fosfato adenosina [pH 6,5, composição: NaH₂PO₄.H₂O (35 mM), Na₂HPO₄.12H₂O (15 mM), (NH₄)₂SO₄ (15 mM) e adenosina (0,5 mM)]. Após 1 h de incubação a temperatura de 37 °C, a reação foi interrompida por meio da adição de 500 µL, solução de fenol (1 mM) com nitroprussiato de sódio (0,17 mM) e 500 µL de solução alcalina hipoclorito de sódio [(NaOCl (11 mM), NaOH (125 mM)].

Além disso, foi utilizada uma solução padrão de sulfato de amônio com concentração conhecida (20 U/L), e de composição: NaH₂PO₄.H₂O (35 mM), Na₂HPO₄.12H₂O (15 mM) e (NH₄)₂SO₄ (15 mM). A avaliação da atividade da ADA no lavado pleural foi analisada pela geração de amônia liberada pela quebra da adenosina que foi adicionada ao meio. A amônia gerada reage com o fenol e o hipoclorito, reação dependente de pH alcalino e catalisada pelo nitroprussiato de sódio, favorecendo a formação de um indofenol de coloração azul. A concentração de amônia é proporcional à concentração de indofenol produzido.

Os resultados obtidos foram expressos em unidades (U) de ADA por L.

3.4.4.5 Determinação das concentrações de citocinas

Para a análise das concentrações de TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17A e IL-10, imediatamente após a morte indolor assistida dos animais, alíquotas do lavado da cavidade pleural foram coletadas e centrifugadas para a quantificação das citocinas. Neste protocolo, as concentrações das citocinas foram mensuradas a partir da técnica de citometria CBA, *cytometric beads array*, utilizando-se kit comercial Mouse Th1/Th2/Th17 Cytokine (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, USA), de acordo com as instruções do fabricante. As dosagens foram realizadas em citômetro de fluxo FACSVerse (BD FACSVerse™, San Jose, CA, USA) e os resultados foram obtidos e analisados no software FCAP Array versão 3.0, fornecido pelo mesmo fabricante. O limite de detecção para cada citocina foi: 3,8 pg/mL para TNF- α , 3,7 pg/mL para IFN- γ , 2,4 pg/mL para IL-6, 18,9 pg/mL para IL-17A and 4,5 pg/mL para IL-10.

3.4.4.6 Determinação da proteína p65 do fator de transcrição nuclear (NF- κ B)

Neste ensaio, amostras do tecido pulmonar dos camundongos foram utilizadas para avaliar o efeito dos compostos isolados AC1, AC2 e AC3 na fosforilação da proteína p65 (p-p65 NF- κ B). Para isso, primeiramente utilizou-se o método de Lowry (LOWRY et al., 1951) para normalizar a quantidade de proteína de cada amostra para 60 μ g. Após esta etapa, procedeu-se o ensaio com a técnica ELISA, utilizando-se kits específicos para a detecção da p65 total (NF- κ B p65 Total, InstantOne ELISA kit, eBioscience[®], San Diego, CA, USA) e da p65 fosforilada (PathScan[®] Phospho-NF- κ B p65 Ser536, ELISA Kit, Cell Signalling Technology, Inc., Danvers, Massachusetts, USA) utilizando-se anticorpos monoclonais de camundongos. Os experimentos foram conduzidos de acordo com os protocolos disponibilizados pelo fabricante. As absorbâncias foram medidas em uma leitora de placas de ELISA (Organon Teknika, Roseland, NJ, USA) em 450 nm.

Os resultados foram expressos em *fold change* relativo ao grupo salina, que representou o nível basal das concentrações de NF- κ B total e fosforilado.

3.4.4.7 Determinação da proteína p38 das cinases ativadas por mitógeno (p38-MAPK)

Neste ensaio, analisaram-se amostras do tecido pulmonar de camundongos para estudar os efeitos dos compostos isolados AC1, AC2 e AC3 sobre as concentrações da proteína p38 total e fosforilada. Para tanto, primeiramente procedeu-se à normalização das concentrações de proteínas para 60 μ g (LOWRY et al., 1951).

A concentração de p38-MAPK total foi analisada utilizando-se a metodologia de ELISA, kit comercial específico para camundongos (Invitrogen[®], Camarillo, CA, USA). Ainda, analisou-se a concentração de p38-MAPK fosforilada com kit de ELISA também específico para camundongos (InstantOne[®] Phospho-p38 MAPK (Tyr180/Tyr182) ELISA kit (eBioscience[®], San Diego, CA, USA)) de acordo com o protocolo proposto pelo fabricante.

As absorbâncias foram medidas em uma leitora de placas de ELISA (Organon Teknika, Roseland, NJ, USA) em 450 nm.

Os resultados foram expressos em *fold change* relativo ao grupo salina, que representou o nível basal das concentrações de p38-MAPK total e fosforilada.

3.4.5 Análise estatística

Para as análises dos dados os softwares excel 2013, SPSS22 e Graphpad Prism 5.0 foram utilizados. Os resultados dos parâmetros analisados neste estudo foram representados por média \pm erro padrão da média (e.p.m.) ou percentual de inibição. As distribuições dos dados foram analisadas para sua normalidade de distribuição através do teste de Komolgorov-Smirnov e variância através do teste de Bartellett. Todos os grupos seguiram distribuições gaussianas e homocedásticas. A comparação das médias dos grupos foi realizada por análise de variância de uma via (one-way ANOVA) seguida pelo teste *post hoc* Newman-Keuls. Todos os grupos experimentais consistiram de 5 ou 6 animais (n = 5-6 por grupo). Valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

3.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.5.1 Análise fitoquímica

3.5.1.1 Cromatograma do extrato bruto de *A. ciliata*

A partir do cromatograma obtido em UPLC-ESI-MS, observou-se que na composição do extrato bruto etanólico de *Acmella ciliata* houve significativa presença de compostos da classe das alcamidas, sendo o Espilantol (representado como AC1) o composto preponderante neste extrato (Figura 15).

3.5.1.2 Isolamento e identificação dos compostos isolados de *A. ciliata*

O estudo fitoquímico das partes aéreas de *A. ciliata*, utilizando-se métodos cromatográficos, resultou no isolamento e caracterização estrutural de 3 alcamidas: AC1 = Espilantol, AC2 = 2,3-epoxi-N-feniletilamida-6,8-nonodiamida e AC3 = (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida. As estruturas dos compostos isolados foram estabelecidas por meio da análise dos seus dados espectrais como descrito no item 2.4.1.5., comparados a dados obtidos da literatura (MARTIN & BECKER, 1984; MARTIN & BECKER, 1985), exceto para a substância AC3 que é uma substância inédita (Figura 16).

Figura 15. Cromatograma íon de pico base (BPI) do extrato bruto de *Acmella ciliata* obtido a partir da análise por UPLC-ESI-MS no modo de ionização positivo.

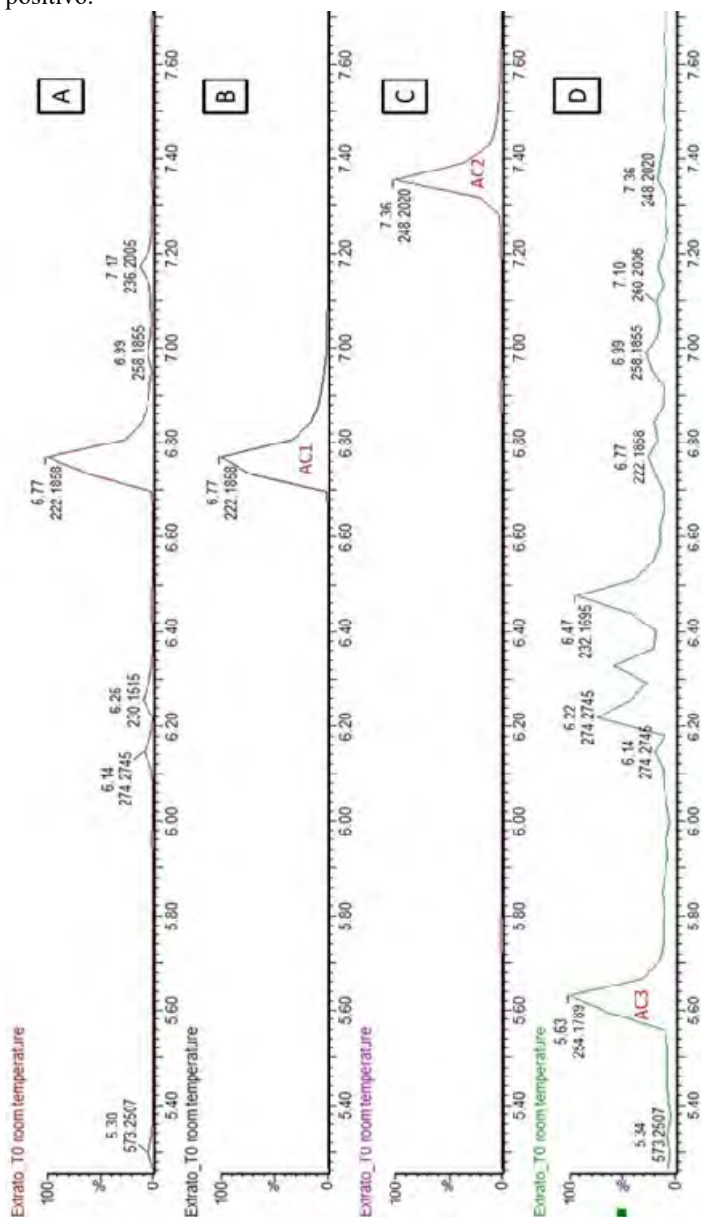
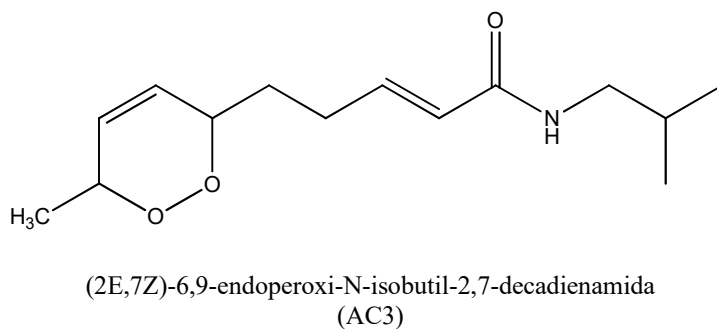
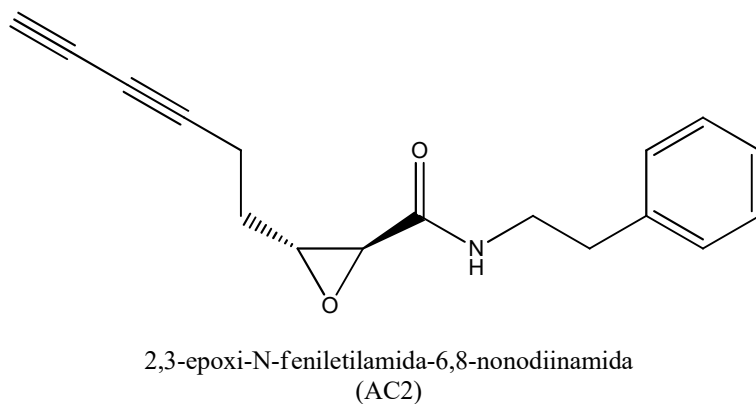
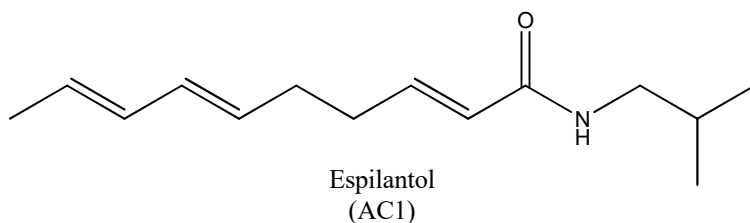


Figura 16. Estrutura química dos compostos isolados da fração hexânica obtida a partir do extrato bruto hidroetanólico de *Acmella ciliata*.



A característica distinta das plantas do gênero *Acmella*, como a pungência e o formigamento, diferente das pimentas, deve-se à presença de alcanidas, uma classe distinta de compostos naturais formados geralmente por ácidos alifáticos insaturados com várias aminas e ligação amida (GREGER, 2016).

No presente estudo, o cromatograma do extrato bruto de *A. ciliata* evidenciou a presença de alcanidas com predomínio de espilantol em relação aos demais compostos. Não só o espilantol, mas as alcanidas em geral são relatadas como uma classe com ações analgésicas e anti-inflamatórias (MÜLLER-JAKIC et al., 1994; HERNÁNDEZ et al., 2009; BARBOSA et al., 2016; GREGER, 2016).

Compostos derivados de: cravo, coentro, alho, gengibre, cebola, pimenta, açafreão e outras especiarias são extensamente descritas na literatura científica devido a suas propriedades farmacológicas nas vias envolvidas no processo inflamatório (KUNNUMAKKARA et al., 2018).

3.5.2 Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados de *A. ciliata* sobre a migração de leucócitos e exsudação.

O extrato bruto hidroalcolólico (EB) de *A. ciliata* nas doses de 100 e 200 mg/kg inibiu os leucócitos totais em $38,5 \pm 3,5\%$ e $49,4 \pm 3,2\%$. Essa inibição foi associada às custas da diminuição do número de neutrófilos em $41,9 \pm 3,3\%$ e $53,6 \pm 3,2\%$ ($p < 0,01$) (Figura 17). No entanto, nas doses testadas não se observou diminuição significativa na concentração de exsudato ($p > 0,05$) (resultados não mostrados).

A fração hexano (Hex) (50 e 100 mg/kg) inibiu os leucócitos totais em $21,0 \pm 5,2\%$ e $21,4 \pm 6,5\%$, bem como inibiu os neutrófilos em $27,4 \pm 5,8\%$ e $26,8 \pm 6,9\%$ ($p < 0,05$) (Figura 18). Assim como para o EB, a fração Hex não inibiu a exsudação em nenhuma das doses testadas ($p > 0,05$) (resultados não mostrados).

A fração diclorometano (CH_2Cl_2) (25-100 mg/kg) e o acetato de etila (EtOAc) (25-100 mg/kg) não inibiram os parâmetros estudados ($p > 0,05$) (resultados não mostrados).

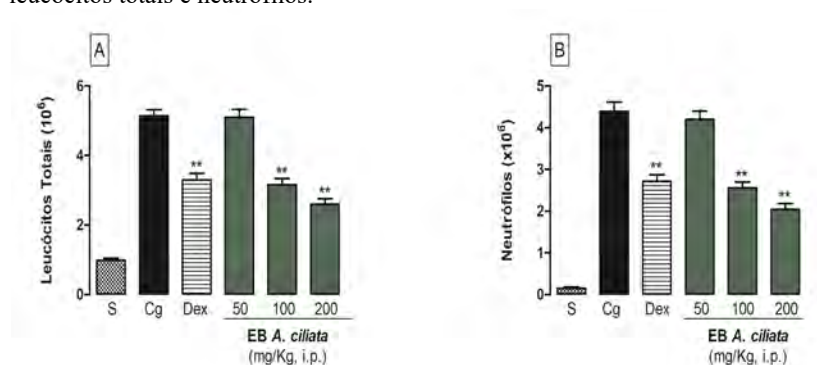
A fração aquosa (Aq) (100 mg/kg) inibiu os leucócitos totais em $28,8 \pm 7,4\%$ e esta inibição ocorreu às custas da inibição dos neutrófilos em $34,9 \pm 7,3\%$ ($p < 0,05$) (Figura 19). Assim como os resultados encontrados para o extrato bruto e as outras frações, esta fração não foi capaz de inibir significativamente a exsudação ($p > 0,05$) (resultados não mostrados).

O AC1 (10 mg/kg), assim como o AC3 (10 mg/kg) inibiram os leucócitos em $29,2 \pm 4,4\%$ e $32,7 \pm 8,2\%$ respectivamente, assim como inibiram os neutrófilos em $38,6 \pm 3,6\%$ e $38,2 \pm 9,2\%$ respectivamente ($p < 0,05$) (Figura 20 e 21). Não houve inibição da exsudação ($p > 0,05$) (resultados não mostrados).

O composto AC2 (20 mg/kg) inibiu os leucócitos totais em $37,7 \pm 8,3\%$ e os neutrófilos em $42,3 \pm 7,6\%$ ($p < 0,05$). Ao contrário do EB, frações e outros compostos testados, este inibiu significativamente a exsudação em $19,9 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$) (Figura 22).

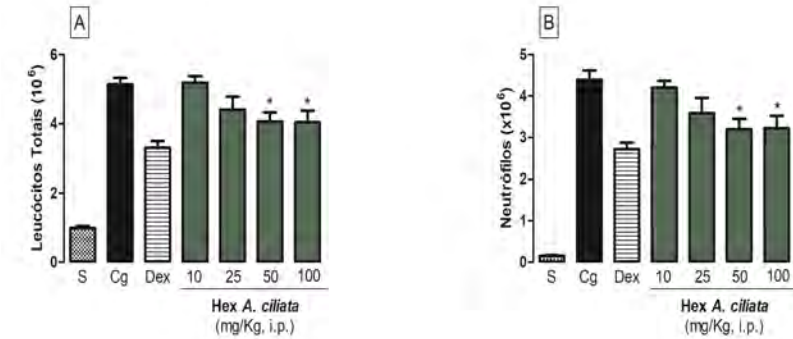
A dexametasona (0,5 mg/kg), utilizada como fármaco de referência, inibiu significativamente os leucócitos totais, os neutrófilos, bem como a exsudação na resposta inflamatória induzida pela carragenina ($p < 0,05$) (Figuras 17 a 22).

Figura 17. Efeito o extrato bruto da *Acmella ciliata* sobre as concentrações de leucócitos totais e neutrófilos.



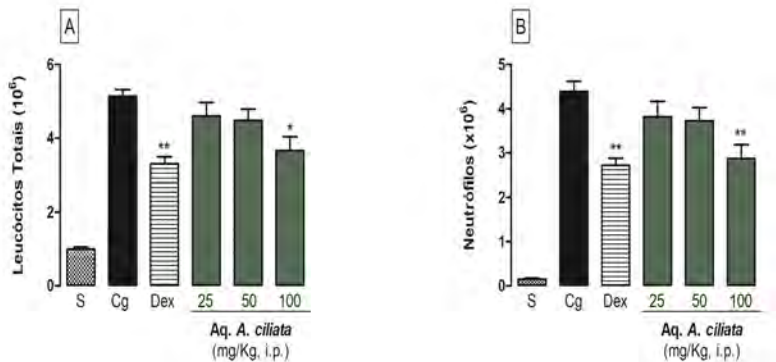
Extrato bruto (EB) da *Acmella ciliata* (50-200 mg/kg, i.p.) administrado 30 min. antes da indução da inflamação no modelo da pleurisia induzida pela carragenina, em camundongos sobre leucócitos totais (A) e neutrófilos (B). S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.) e NaCl 0,95% administrados por via i.pl. Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1%) i.pl.], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/kg, i.p.) e carragenina (1%) i.pl.]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). ** $p < 0,01$.

Figura 18. Efeito da fração hexano da *Acmella ciliata* sobre as concentrações de leucócitos totais e neutrófilos.



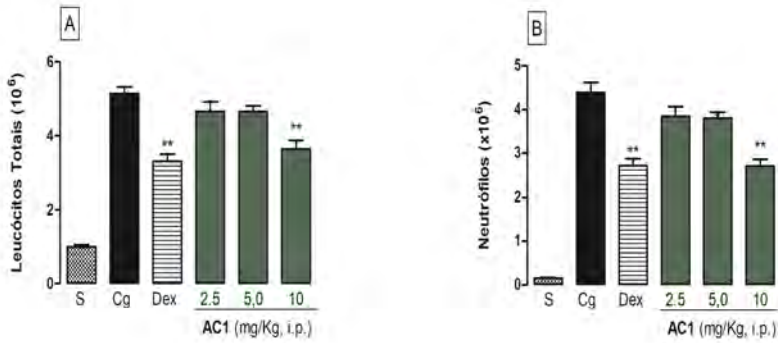
Fração Hexano (Hex) da *Acmella ciliata* (10-100 mg/kg, i.p.) administrada 30 min. antes da indução da inflamação pela Cg no modelo da pleurisia em camundongos sobre leucócitos totais (A) e neutrófilos (B). S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (NaCl (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.) e NaCl 0,95% administrados por via i.pl.], Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1%) i.pl.], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/kg, i.p.) e carragenina (1%) i.pl.]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). * $p < 0,05$.

Figura 19. Efeito da fração aquosa de *Acmella ciliata* sobre a concentração de leucócitos totais e neutrófilos.



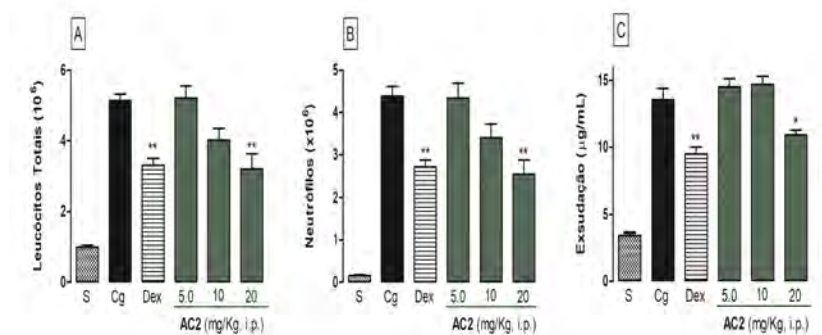
Fração aquosa (Aq) da *A. ciliata* (25-100 mg/kg, i.p.) administrado 30 min. antes da indução da inflamação pela Cg no modelo da pleurisia em camundongos sobre leucócitos totais (A) e neutrófilos (B). S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (NaCl (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.), NaCl 0,95% administrados por via i.pl. Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1%) i.pl.], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/kg, i.p.) e carragenina (1%) i.pl.]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Figura 20. Efeito do composto espilantol isolado de *Acmella ciliata* (AC1) sobre a concentração de leucócitos totais e neutrófilos.



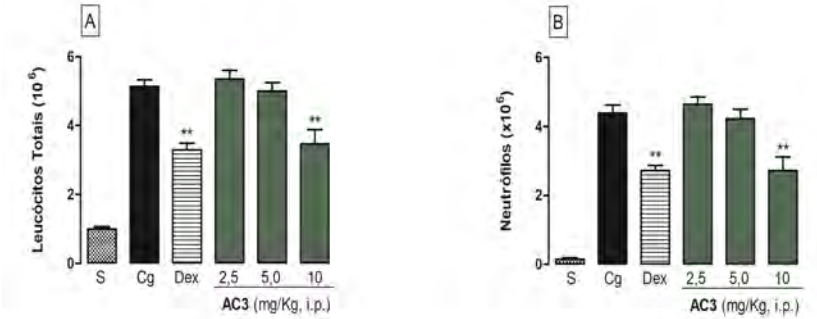
Composto espilantol (AC1, 1,0-5,0 mg/kg, i.p.) isolado de *A. ciliata*, administrado 30 min. antes da indução da inflamação pela Cg no modelo da pleurisia em camundongos sobre leucócitos totais (A) e neutrófilos (B). S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (NaCl (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.), NaCl 0,95% administrados por via i.pl Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1%) i.pl.], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/kg, i.p.) e carragenina (1%) i.pl.]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). ** $p < 0,01$.

Figura 21. Efeito do composto 2,3-epoxi-N-feniletílâmina-6,8-nonodiamida isolado de *Acmella ciliata* (AC2) sobre a concentração de leucócitos totais, neutrófilos e exsudação.



Composto 2,3-epoxi-N-feniletílâmina-6,8-nonodiamida (AC2, 5,0-20 mg/kg, i.p.) isolado de *A. ciliata*, administrado 30 min. antes da indução da inflamação pela Cg no modelo da pleurisia em camundongos sobre leucócitos totais (A), neutrófilos (B) e exsudação (C). S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (NaCl (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.), NaCl 0,95% administrados por via i.pl. Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1%) i.pl.], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/Kg) i.p.) e carragenina (1%) i.pl.]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Figura 22. Efeito do composto (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida isolado de *Acmella ciliata* (AC3) sobre a concentração de leucócitos totais e neutrófilos.



Composto (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida (AC3, 2,5-10 mg/kg, i.p.) isolado de *A. ciliata*, administrado 30 min. antes da indução da inflamação pela Cg no modelo da pleurisia em camundongos sobre leucócitos (A) e neutrófilos (B). S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (NaCl (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.) NaCl 0,95% administrados por via i.pl., Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1%) i.pl.], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/kg, i.p.) e carragenina (1%) i.pl.]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). ** $p < 0,01$.

O estudo da curva dose-resposta demonstrou que as menores doses efetivas do EB, frações e compostos isolados de *Acmella ciliata*, que administrados 30 min antes da indução da inflamação, foram capazes de inibir a migração de leucócitos para o local da lesão estão listadas na Tabela 1. Os resultados da curva tempo resposta para o EB foi 30 min de tratamento prévio. Este tempo foi utilizado também para o estudo das frações e dos compostos isolados da *Acmella ciliata*.

Tabela 1. Menores doses efetivas de extrato bruto, fração hexano, fração aquosa e compostos AC1, AC2 e AC3 obtidas da *Acmella ciliata* no estudo curva-dose resposta na pleurisia induzida pela carragenina em camundongos.

<i>Acmella ciliata</i>	Menor dose efetiva (mg/kg)
EB	100
Fração Hex	50
Fração Aq	100
AC1	10
AC2	20
AC3	10

AC1: espilantol, AC2: 2,3-epoxi-N-feniletilamida-6,8-nonodiinamida, AC3: (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida Aq: aquoso, EB: extrato bruto, Hex: hexano.

O presente estudo demonstra pela primeira vez, que a espécie *A. ciliata* possui potencial efeito anti-inflamatório, visto que o extrato bruto, as frações hexano, aquosa e os compostos AC1, AC2 e AC3 foram efetivos em inibir parâmetros importantes relacionados ao processo inflamatório como a migração de leucócitos, principalmente os neutrófilos.

A migração de leucócitos, em especial os neutrófilos, para o local da lesão é fator determinante para o início do processo inflamatório, estes desempenham papel central no início da inflamação, realizando além da função de fagocitose, a liberação de armadilhas extracelulares e a liberação de agentes pró-inflamatórios como enzimas e citocina. Assim, tanto os neutrófilos como seus agentes inflamatórios são considerados alvos para novos compostos com ação anti-inflamatória (SCAPINI; CASSATELLA, 2014; SOEHNLEIN et al., 2017). No presente estudo, demonstrou-se nos resultados que o EB, as frações

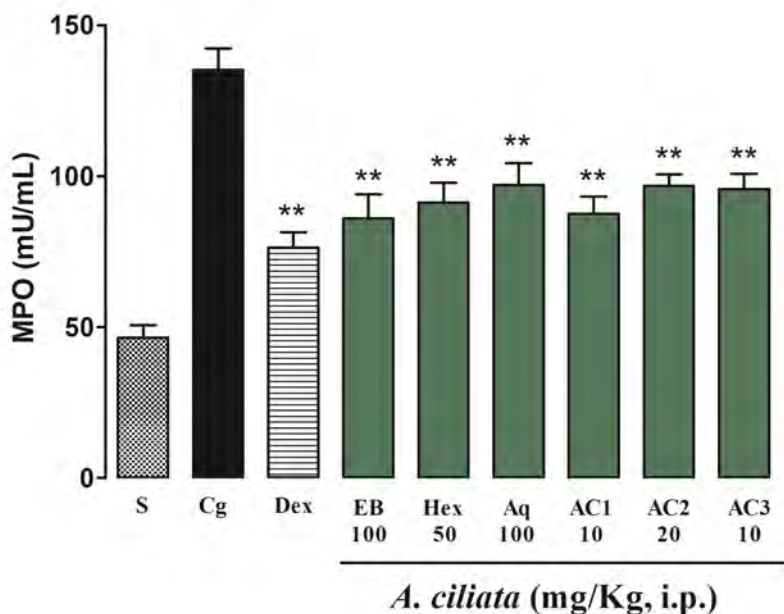
(Hex e Aq) e os compostos isolados da classe das alcanidas inibiram significativamente o influxo de leucócitos devido à inibição de neutrófilos na cavidade pleural do camundongo.

3.5.3 Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados da *A. ciliata* nas concentrações da mieloperoxidase e da adenosina deaminase.

Assim como o resultado obtido com o fármaco dexametasona (0,5 mg/kg), o tratamento com EB (100 mg/kg), frações Hex. (50 mg/kg) e Aq. (100 mg/kg), e compostos AC1 (10 mg/kg), AC2 (20 mg/kg) e AC3 (10 mg/kg) diminuíram significativamente a concentração da MPO (% inibição de EB: $36,3 \pm 5,9\%$, Hex: $32,5 \pm 4,8\%$, Aq: $28,1 \pm 5,3\%$, AC1: $35,2 \pm 4,2\%$, AC2: $28,4 \pm 2,8\%$, AC3: $29,2 \pm 3,8\%$) ($p < 0,01$) (Figura 23).

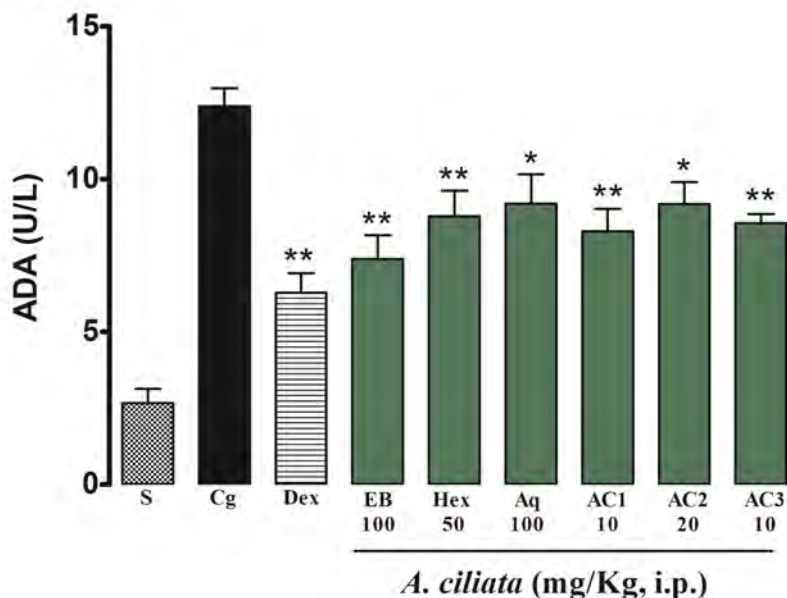
Nas mesmas doses também inibiram a ADA: EB: $40,5 \pm 6,3\%$, Hex: $29,2 \pm 6,8\%$, Aq: $25,8 \pm 7,7\%$, ACN1: $33,2 \pm 6,0\%$, ACN2: $28,4 \pm 2,8\%$ e ACN3: $31,0 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$) (Figura 24).

Figura 23. Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados de *Acmella ciliata* sobre a concentração da enzima mieloperoxidase.



Extrato bruto (EB, 100 mg/kg), fração Hexano (Hex: 50 mg/kg), fração Aquosa (Aq.: 100 mg/kg), espilantol (AC1, 10 mg/kg), 2,3-epoxi-N-feniletilamida-6,8-nonodiinamida (AC2, 20 mg/kg) e (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida (AC3, 10 mg/kg) obtidos de *A. ciliata* sobre a concentração da mieloperoxidase (MPO). S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (NaCl (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.), NaCl 0,95% administrados por via i.pl. Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1%) i.pl.], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/kg, i.p.) e carragenina (1%) i.pl.]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). ** $p < 0,01$.

Figura 24. Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados de *Acmella ciliata* sobre a concentração da adenosina desaminase.



Extrato bruto (EB, 100 mg/kg), fração Hexano (Hex: 50 mg/kg), fração Aquosa (Aq.: 100 mg/kg), espilantol (AC1, 10 mg/kg), 2,3-epoxi-N-feniletilamida-6,8-nonodiamida (AC2, 20 mg/kg) e (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida (AC3, 10 mg/kg) obtidos de *A. ciliata* sobre a concentração da adenosina deaminase (ADA). S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (NaCl (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.), NaCl 0,95% administrados por via i.pl. Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1%) i.pl.], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/kg, i.p.) e carragenina (1%) i.pl.]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). * p < 0,05, ** p < 0,01.

A inibição do influxo de neutrófilos pode influenciar diretamente nas concentrações de MPO. Como a MPO é considerada um importante marcador de atividade de neutrófilos, os resultados apresentados neste estudo, demonstram que a planta *A. ciliata* inibiu o influxo de neutrófilos, e por consequência também diminuiu as concentrações de mieloperoxidase no local inflamado. Essa ação é importante porque a ativação contínua da célula associado ao aumento exacerbado das concentrações da MPO pode promover danos aos tecidos do organismo, amplificando o processo inflamatório.

Da mesma forma, Kim et al. (2018) demonstraram que tanto os neutrófilos quanto a enzima MPO foram inibidos em camundongos tratados com o extrato metanólico de *Acmella oleracea* (basônimo *Spilanthes acmella*), espécie do mesmo gênero e extensivamente relacionada à *Acmella ciliata*, utilizando um modelo de inflamação pulmonar neutrofílica induzida por lipopolissacarídeo (LPS) (KIM et al., 2018). Em outro estudo, demonstrou-se que uma ramnoglicana também isolada de *Acmella oleracea* reduziu as concentrações de MPO em um modelo de lesões gástricas agudas, em ratos (MARIA-FERREIRA et al., 2014).

A ADA além de estar presente em células mononucleares, também está presente em neutrófilos e pode ser liberada no sítio inflamatório (IMPELLIZZERI et al., 2011; HOEGL et al., 2015). Assim, a redução nas concentrações de ADA neste estudo pode ser explicada, em parte, pela redução do influxo de leucócitos para a cavidade pleural após o tratamento prévio dos animais com o EB, frações (Hex e Aq) e/ou as alcמידas isoladas da planta.

Esta enzima é importante no processo inflamatório pois promove a depleção de adenosina produzindo inosina. A adenosina disponível no sítio inflamatório atua especialmente nos receptores A2A dos neutrófilos e macrófagos e assim regula negativamente a expressão de proteínas de adesão e diminui a degranulação celular e a atividade do estresse oxidativo, desta forma diminuindo a resposta inflamatória (BARLETTA; LEY; MEHRAD, 2012; ANTONIOLI et al., 2014; YAGO et al., 2015; WELIHINDA et al., 2016).

3.5.4 Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados da *A. ciliata* na concentração de citocinas.

Neste estudo, observou-se que a espécie *Acmella ciliata* apresentou efeito inibitório sobre as concentrações de citocinas pró-inflamatórias. EB (100 mg/kg; % de inibição de TNF- α : 52,5 \pm 8,7,

IFN- δ : $70,2 \pm 3,4$, IL-6: $36,1 \pm 7,2$ e IL-17A: $44,3 \pm 7,4$); fração Hex (50 mg/kg; % de inibição de TNF- α : $42,3 \pm 6,0$, IFN- δ : $61,0 \pm 10,1$, IL-6: $23,9 \pm 2,1$ e IL-17A: $50,7 \pm 7,3$); fração Aq (100 mg/kg; % de inibição de TNF- α : $29,0 \pm 7,2$, IFN- δ : $63,3 \pm 7,1$, IL-6: $21,4 \pm 3,3$ e IL-17A: $46,6 \pm 8,2$) (Figura 25).

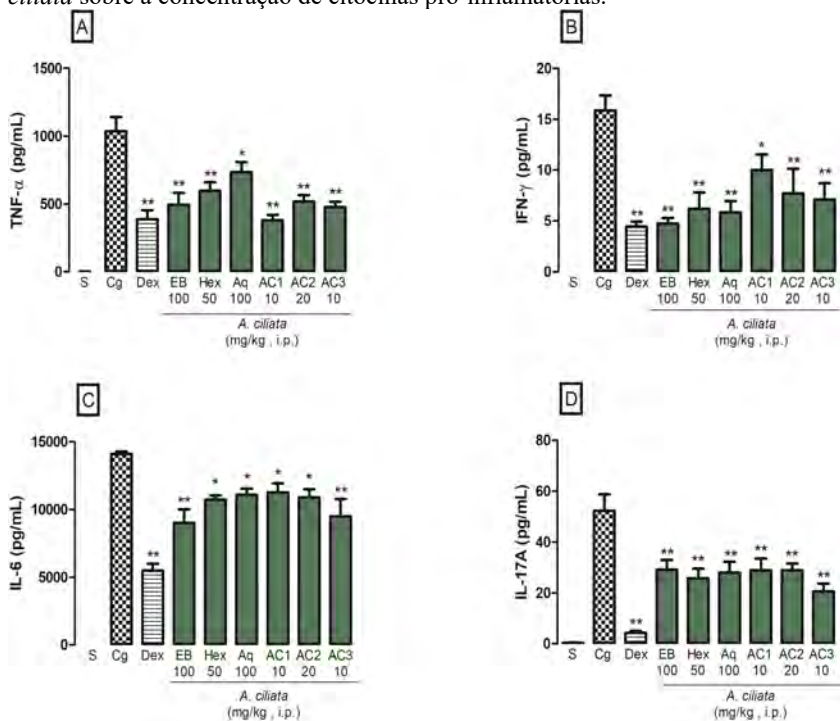
Os compostos isolados apresentaram o mesmo efeito de inibição destes mediadores: AC1 (10 mg/kg; % de inibição de TNF- α : $63,3 \pm 3,8$, IFN- δ : $37,0 \pm 9,6$, IL-6: $20,1 \pm 4,8$ e IL-17A: $44,8 \pm 8,9$); AC2 (20 mg/kg; % de inibição de TNF- α : $49,8 \pm 4,4$, IFN- δ : $51,5 \pm 15,1$, IL-6: $22,9 \pm 4,4$ and IL-17A: $44,7 \pm 4,9$) e AC3 (10 mg/kg; % de inibição de TNF- α : $53,9 \pm 3,8$, IFN- δ : $55,4 \pm 10,2$, IL-6: $32,8 \pm 9,2$ e IL-17A: $60,5 \pm 5,8$) ($p < 0,05$) (Figura 25).

Não houve modificação significativa nas concentrações de IL-10 ($p > 0,05$) (resultados não mostrados). A dexametasona (0,5 mg/kg) reduziu as concentrações das citocinas pró-inflamatórias (% de inibição de TNF- α : $62,6 \pm 6,5$, IFN- δ : $72,1 \pm 3,1$, IL-6: $61,1 \pm 3,6$ e IL-17A: $91,7 \pm 1,7$) ($p < 0,05$), mas não modificou as concentrações de IL-10 ($p > 0,05$) (resultado não mostrado).

As citocinas são pequenas proteínas geradas por diferentes tipos de células e são a chave para a comunicação celular na inflamação. Um desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias pode influenciar negativamente o processo inflamatório, promovendo inflamação crônica (STOW; MURRAY, 2013; RAPHAEL et al., 2015). A pleurisia induzida pela carragenina é um modelo inflamatório agudo que envolve principalmente a ativação de resposta de linfócitos Th1 /Th17 e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como: TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-17A (AHMAD et al., 2014). Assim, a inibição dessas citocinas pró-inflamatórias pode ser uma abordagem interessante no tratamento da inflamação.

No presente estudo, demonstrou-se que o EB, as frações Hex e Aq e alcalmidas isoladas de *A. ciliata* foram capazes de diminuir as concentrações de citocinas pró-inflamatórias Th1/Th17 enquanto a concentração de IL-10 permaneceu inalterada em relação ao grupo controle (Cg). Estes resultados são semelhantes aos estudos de Maria-Ferreira et al. (2014) que encontraram redução nas concentrações de TNF- α , e concentrações inalterados de IL-10, que poderia em parte ser explicado pelo fato de que a secreção de IL-10 atinge um pico de concentração maior em um momento ligeiramente posterior ao das citocinas pró-inflamatórias (STOW; MURRAY, 2013).

Figura 25. Efeito do extrato bruto, frações e compostos isolados de *Acmeilla ciliata* sobre a concentração de citocinas pró-inflamatórias.



Extrato bruto (EB, 100 mg/kg), fração Hexano (Hex: 50 mg/kg), fração Aquosa (Aq.: 100 mg/kg), espilantol (AC1, 10 mg/kg), 2,3-epoxi-N-feniletilamida-6,8-nonodiinamida (AC2, 20 mg/kg) e (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida (AC3, 10 mg/kg) obtidos de *A. ciliata* sobre a concentração de citocinas pró-inflamatórias: (A) TNF- α , (B) IFN- γ , (C) IL-6, (D) IL-17A. S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (NaCl (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.), NaCl 0,95% administrados por via i.pl.], Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1% i.pl.)], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/kg, i.p.) e carragenina (1% i.pl.)]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). * p < 0,05, ** p < 0,01.

Além disso, Wu et al. (2008) demonstraram que o espilantol (AC1) inibiu as concentrações de TNF- α , IL-1 β e IL-6, em um modelo *in vitro* de inflamação usando células RAW 264.7 estimuladas com LPS, resultado semelhante aos obtidos no presente estudo, pois como demonstrado no cromatograma (Figura 15), o espilantol é o principal composto presente na *A. ciliata*. Ainda, no mesmo estudo *in vitro*, Wu et al. (2008) observaram que o espilantol diminuiu a fosforilação das proteínas do NF- κ B (WU et al., 2008).

Em outro estudo, Cho et al. (2017) demonstraram o efeito anti-inflamatório do extrato bruto metanólico da *Acmella oleracea* em ensaios *in vitro*. Os autores utilizaram macrófagos RAW 264.7 em um modelo de inflamação induzida por LPS e observaram que o extrato metanólico da espécie em estudo diminuiu as concentrações de NO através da inibição da expressão da NO sintase e inibição da produção e expressão de IL-6 e IL-1 β . Ainda, neste estudo os autores também observaram que a inibição destes parâmetros inflamatórios está relacionada à inibição da ativação de MAPKs e NF- κ B (CHO et al., 2017).

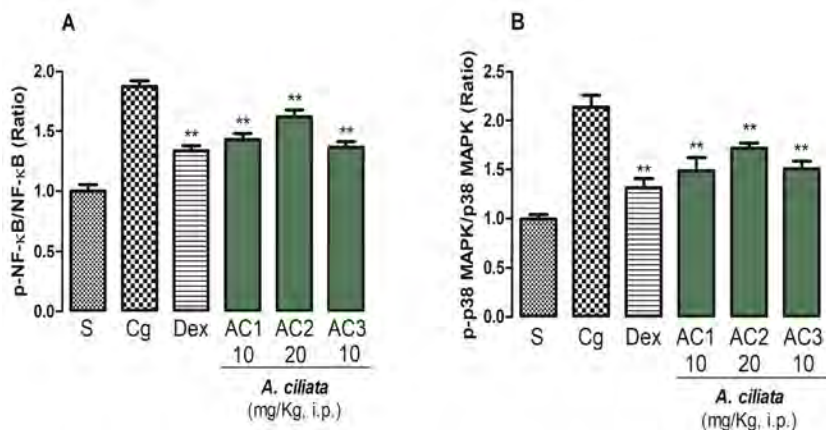
3.5.5 Efeito dos compostos isolados da *A. ciliata* sobre as concentrações de NF- κ B e p38 MAPK total e fosforilada.

Os compostos isolados (alcamidas) da *Acmella ciliata* reduziram significativamente as concentrações da p65 NF- κ B fosforilada (p-p65 NF- κ B): AC1 (10 mg/kg; % de inibição: $24,7 \pm 2,7$), AC2 (20 mg/kg; % de inibição: $14,8 \pm 3,1$), e AC3 (10 mg/kg; % de inibição: $28,1 \pm 2,5$) ($p < 0,01$) (Figura 26).

Da mesma forma, os três compostos também reduziram significativamente as concentrações da p38 MAPK fosforilada (p-p38 MAPK): AC1 (10 mg/kg; % de inibição: $29,2 \pm 6,5$), AC2 (20 mg/kg; % de inibição de: $18,1 \pm 2,5$) e AC3 (10 mg/kg; % de inibição: $28,2 \pm 3,7$) ($p < 0,01$) (Figura 26).

A dexametasona (0,5 mg/kg) reduziu ambos os parâmetros (% de inibição p-p65 NF- κ B: $29,6 \pm 2,2$ e p-p38 MAPK: $37,4 \pm 3,5$) ($p < 0,01$) (Figura 26).

Figura 26. Efeito dos compostos isolados de *Acmella ciliata* sobre as concentrações das proteínas p-65 do NF- κ B e da p38 MAPK fosforiladas.



Epilantol (AC1, 10 mg/kg), 2,3-epoxi-N-feniletilamida-6,8-nonodiamida (AC2, 20 mg/kg) e (2E,7Z)-6,9-endoperoxi-N-isobutil-2,7-decadienamida (AC3, 10 mg/kg) obtidos de *A ciliata* sobre a fosforilação do NF- κ B e da p38 MAPK. S = grupo controle basal [animais tratados com veículo (Salina estéril (NaCl (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) administrados por via intraperitoneal (i.p.), NaCl 0,95% administrados por via i.pl. Cg = grupo controle negativo [animais tratados com veículo (Salina estéril (0,95%), 5% DMSO, 5% Tween 20) i.p. e carragenina (1%) i.pl.], Dex = grupo controle positivo [animais tratados com dexametasona (0,5 mg/kg, i.p.) e carragenina (1%) i.pl.]. As colunas representam a média \pm e.p.m. e os asteriscos, as diferenças estatísticas (ANOVA/Newman-Keuls). ** p < 0,01.

O NF- κ B é um dos mais importantes reguladores da expressão gênica pró-inflamatória. A síntese de citocinas, como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-17A entre outras, é mediada via NF- κ B. No presente estudo, demonstrou-se que as alcamidas AC1, AC2 e AC3 isoladas de *Acmella ciliata* também diminuíram as concentrações de fosforilação de proteínas do NF- κ B em ensaios *in vivo*. Em outro estudo, Kim et al. (2018) demonstraram que o extrato metanólico de *Acmella oleracea* também inibiu as concentrações de NF- κ B em modelo de inflamação pulmonar, em camundongos (KIM et al., 2018).

Além da inibição da fosforilação do NF- κ B, os resultados do presente estudo demonstraram a capacidade dos compostos isolados de *Acmella ciliata* em diminuir a fosforilação da p38 MAPK, que é outra proteína chave para o desenvolvimento do processo inflamatório pela via das MAPKs. Esta ativação da p38 MAPK promove o desequilíbrio da inflamação com ativação do NF- κ B e por conseguinte a transcrição de várias citocinas pró-inflamatórias (O'NEIL; AMMIT; CLARK, 2018)

Ainda que não hajam outros estudos *in vivo* sobre o potencial anti-inflamatório da espécie *Acmella ciliata*, os resultados obtidos no presente estudo podem ser correlacionados também com os estudos *in vivo* conduzidos por Chakraborty et al. (2004) que analisaram a *Acmella oleracea* e observaram que extrato bruto aquoso inibiu o edema de pata induzido por carragenina, em ratos (CHAKRABORTY et al., 2004). Em outro estudo conduzido pelos mesmos autores com a *Acmella oleracea*, demonstrou-se efeito antipirético da planta, em ratos Wistar albino após a injeção de leveduras (2%) pela via subcutânea (CHAKRABORTY et al., 2010).

Outra espécie do mesmo gênero, a *Acmella uliginosa*, foi relatada com atividade anti-inflamatória. Paul et al. (2016) observaram num modelo de inflamação crônica de edema de pata induzido por adjuvante de Freund (FCA), em ratos, que a administração do extrato bruto aquoso das flores da espécie foi capaz de reduzir o edema de pata (PAUL et al., 2016).

Dentre as alcamidas isoladas no presente estudo, o espilantol já foi encontrado na espécie *Heliopsis longipes* (Asteraceae) e correlacionado à ação anti-inflamatória da planta, observada em modelo de edema de orelha, em camundongos (HERNÁNDEZ et al., 2009).

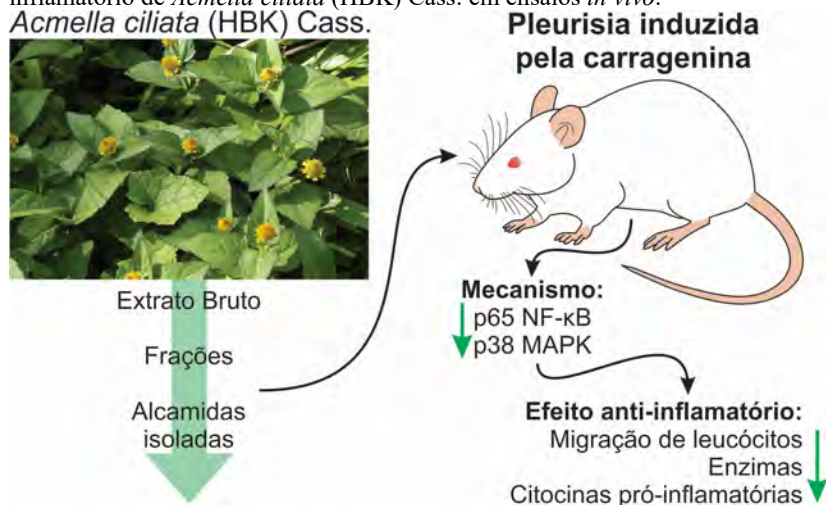
Os resultados apresentados no presente estudo, e correlacionados com resultados encontrados na literatura evidenciam cientificamente e sustentam a hipótese de que a *Acmella ciliata*, que já é muito utilizada popularmente, é uma planta com excelente potencial anti-inflamatório.

Parte dessa ação anti-inflamatória pode ser seguramente atribuída à presença das alcanidas nesta espécie.

3.6 CONCLUSÃO

No estudo experimental, demonstrou-se pela primeira vez que *Acmella ciliata* (HBK) Cass., uma planta brasileira com uso alimentício e medicamentoso, possui importantes efeitos anti-inflamatórios em ensaios *in vivo*. O extrato bruto, bem como as frações hexânica e aquosa e os compostos isolados da classe das alcamidas espilantol, 2,3-epoxi-*N*-feniletilamida-6,8-nonodiamida e (2*E*,7*Z*)-6,9-endoperoxi-*N*-isobutil-2,7-decadienamida foram eficazes em diminuir importantes parâmetros da inflamação como leucócitos, enzimas e citocinas pró-inflamatórias. Além disso, também destacou-se efeito importante dos compostos isolados na inibição da fosforilação de proteínas das vias de sinalização MAPK e NF- κ B, que desempenham um papel fundamental no processo inflamatório e podem ser, pelo menos em parte, responsáveis pelo efeito anti-inflamatório da espécie (Figura 27).

Figura 27. Resumo gráfico do estudo experimental sobre o efeito anti-inflamatório de *Acmella ciliata* (HBK) Cass. em ensaios *in vivo*.



CONCLUSÃO GERAL

E

PERSPECTIVAS

4 CONCLUSÃO GERAL E PERSPECTIVAS

A elaboração de revisões sistemáticas da literatura científica, como a descrita no presente trabalho, permite a compreensão do panorama geral das pesquisas já realizadas na área, bem como a análise das metodologias mais utilizadas e dos resultados obtidos, sintetizando informações importantes, que muitas vezes estão ofuscadas entre tantos artigos disponíveis (*noisy data*). Também possibilita um olhar mais amplo das deficiências e novas necessidades na área, o que poderia impactar positivamente em estratégias metodológicas para a fase pré-clínica e mais perspectivas para o desenvolvimento de novos fármacos oriundos de produtos naturais.

O estudo experimental desenvolvido no presente trabalho, é o primeiro trabalho científico que demonstra as propriedades anti-inflamatórias da espécie *Acmella ciliata* e seus compostos isolados (alcamidas), frente a um modelo de inflamação (pleurisia) induzido pela carragenina em camundongos. Portanto, contribui cientificamente para o reconhecimento das propriedades anti-inflamatórias desta importante espécie vegetal, popularmente denominada de jambú, já que apesar de ser amplamente utilizada na gastronomia da região norte do Brasil e na medicina popular para o tratamento de dores e lesões, a literatura científica tratando dessa espécie é escassa. Mais estudos deverão ser realizados para que se possa avançar na compreensão do potencial de ação farmacológica dos compostos isolados.

Por fim, ambos os estudos contribuem no campo da etnofarmacologia, evidenciando espécies vegetais e seus compostos isolados, que poderiam impactar no desenvolvimento de novos fármacos oriundos de produtos naturais para o tratamento da diabetes e/ou de doenças de caráter inflamatório, visto a crescente demanda da população global por tratamentos mais específicos e baratos potencial dos produtos naturais na descoberta de novas moléculas farmacologicamente ativas.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-ZAHER, A. O. et al. Antidiabetic activity and toxicity of *Zizyphus spina-christi* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 101, n. 1–3, p. 129–138, out. 2005.
- ADACHI, Y. et al. Petasin Activates AMP-Activated Protein Kinase and Modulates Glucose Metabolism. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 6, p. 1262–1269, 27 jun. 2014.
- ADARAMOYE, O. Antidiabetic effect of kolaviron, a biflavonoid complex isolated from *Garcinia kola* seeds, in Wistar rats. **African Health Sciences**, v. 12, n. 4, 1 fev. 2013.
- ADEBAJO, A. et al. Hypoglycaemic Constituents of *Stachytarpheta cayennensis* Leaf. **Planta Medica**, v. 73, n. 3, p. 241–250, mar. 2007.
- AHMAD, S. F. et al. Role of a histamine 4 receptor as an anti-inflammatory target in carrageenan-induced pleurisy in mice. **Immunology**, v. 142, n. 3, p. 374–383, jul. 2014.
- AHMED, D. et al. Target guided isolation, in-vitro antidiabetic, antioxidant activity and molecular docking studies of some flavonoids from *Albizia Lebbeck* Benth. bark. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, p. 155, 2014.
- AHMED, D. et al. 2 β -hydroxybetulinic acid 3 β -caprylate: an active principle from *Euryale Ferox* Salisb. seeds with antidiabetic, antioxidant, pancreas & hepatoprotective potential in streptozotocin induced diabetic rats. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 9, p. 5427–5441, set. 2015.
- AJISH, K. R. et al. Studies on α -glucosidase, aldose reductase and glycation inhibitory properties of sesquiterpenes and flavonoids of *Zingiber zerumbet* Smith. **Natural Product Research**, v. 29, n. 10, p. 947–952, 19 maio 2015.
- ALBUQUERQUE, U. P.; MEDEIROS, P. M. Systematic reviews and meta-analysis applied to ethnobiological research. **Ethnobiology and Conservation**, v. 1, 2012.

ALI, S. et al. Antidiabetic and antimicrobial activities of fractions and compounds isolated from *Berberis brevissima* and *Berberis parkeriana*; Schneid. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 8, n. 3, 1 ago. 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. Supplement_1, p. S8–S16, 1 jan. 2015.

AMRAN, M. S. et al. Antidiabetic activity of compounds isolated from the Kernel of *Mangifera indica* in Alloxan induced diabetic rats. **Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 1, p. 77–81, 2013.

ANAND, P. et al. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 186, n. 1, p. 72–81, jun. 2010.

ANAYA-EUGENIO, G. D. et al. Hypoglycemic properties of some preparations and compounds from *Artemisia ludoviciana* Nutt. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 1, p. 416–425, 8 ago. 2014.

ANTIA, B. S. et al. α -Glucosidase inhibitory, aromatase inhibitory, and antiplasmodial activities of a biflavonoid GB1 from *Garcinia kola* stem bark. **Planta medica**, v. 76, n. 03, p. 276–277, 2010.

ANTONIOLI, L. et al. Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 8, p. 1051–1068, ago. 2014.

ANTONIOLI, L. et al. Adenosine signaling and the immune system: When a lot could be too much. **Immunology Letters**, abr. 2018.

APARNA, P. et al. Dolichandroside A, a new α -glucosidase inhibitor and DPPH free-radical Scavenger from *Dolichandrone falcata* seem. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 4, p. 591–596, abr. 2009.

ARHA, D. et al. Deoxyandrographolide promotes glucose uptake through glucose transporter-4 translocation to plasma membrane in L6 myotubes and exerts antihyperglycemic effect in vivo. **European Journal of Pharmacology**, v. 768, p. 207–216, dez. 2015.

ARVINDEKAR, A. et al. Evaluation of anti-diabetic and alpha glucosidase inhibitory action of anthraquinones from *Rheum emodi*. **Food and Function**, v. 6, n. 8, p. 2693–2700, 2015.

ASGHARI, B. et al. α -Glucosidase Inhibitors from Fruits of *Rosa canina* L. **Records of Natural Products**, v. 9, p. 276–283, 2015a.

ASGHARI, B. et al. Flavonoids from *Salvia chloroleuca* with α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitory Effect. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 2, p. 609–615, 2015b.

ATKINSON, M. A. et al. Current Concepts on the Pathogenesis of Type 1 Diabetes—Considerations for Attempts to Prevent and Reverse the Disease. **Diabetes Care**, v. 38, n. 6, p. 979–988, jun. 2015.

AUFFRAY, C.; SIEWEKE, M. H.; GEISSMANN, F. Blood Monocytes: Development, Heterogeneity, and Relationship with Dendritic Cells. **Annual Review of Immunology**, v. 27, n. 1, p. 669–692, abr. 2009.

AYEPOLA, O. R. et al. Kolaviron, a *Garcinia* biflavonoid complex ameliorates hyperglycemia-mediated hepatic injury in rats via suppression of inflammatory responses. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 13, p. 363, 20 dez. 2013.

BADOLE, S. L.; BODHANKAR, S. L. Antidiabetic activity of cycloart-23-ene-3 β , 25-diol (B2) isolated from *Pongamia pinnata* (L. Pierre) in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 632, n. 1–3, p. 103–109, abr. 2010.

BAE, E. Y. et al. Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B by prenylated isoflavonoids isolated from the stem bark of *Erythrina addisoniae*. **Planta Medica**, v. 72, n. 10, p. 945–948, ago. 2006.

BAI, N. et al. Active Compounds from *Lagerstroemia speciosa*, Insulin-like Glucose Uptake-Stimulatory/Inhibitory and Adipocyte Differentiation-Inhibitory Activities in 3T3-L1 Cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 24, p. 11668–11674, 24 dez. 2008.

BAI, N. et al. Iridoids from *Fraxinus excelsior* with Adipocyte Differentiation-Inhibitory and PPAR α Activation Activity. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 1, p. 2–6, 22 jan. 2010.

BAJPAL, V. K. et al. α -Glucosidase and tyrosinase inhibitory effects of an abietane type diterpenoid taxoquinone from *Metasequoia glyptostroboides*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, dez. 2015.

BAJPAL, V. K.; KANG, S. C. A diterpenoid sugiol from *Metasequoia glyptostroboides*; with α -glucosidase and tyrosinase inhibitory potential. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 9, n. 3, 24 jul. 2014.

BALAMURUGAN, R. et al. Isolation and structural characterization of 2R, 3R taxifolin 3-O-rhamnoside from ethyl acetate extract of *Hydnocarpus alpina* and its hypoglycemic effect by attenuating hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. **Biochimie**, v. 111, p. 70–81, abr. 2015.

BALAMURUGAN, R.; DURAI PANDIYAN, V.; IGNACIMUTHU, S. Antidiabetic activity of γ -sitosterol isolated from *Lippia nodiflora* L. in streptozotocin induced diabetic rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 667, n. 1–3, p. 410–418, set. 2011.

BARBOSA, A. F. et al. Spilanthal: occurrence, extraction, chemistry and biological activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 1, p. 128–133, jan. 2016.

BARLETTA, K. E.; LEY, K.; MEHRAD, B. Regulation of neutrophil function by adenosine. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 32, n. 4, p. 856–864, abr. 2012.

BENSON, R. A. et al. Model answers: Rational application of murine models in arthritis research. **European Journal of Immunology**, v. 48, n. 1, p. 32–38, jan. 2018.

BHANDARI, M. R. et al. α -Glucosidase and α -amylase inhibitory activities of Nepalese medicinal herb Pakhanbhed (*Bergenia ciliata*, Haw.). **Food Chemistry**, v. 106, n. 1, p. 247–252, jan. 2008.

BHATTACHARYA, S. et al. Bioactive components from flowers of *Sambucus nigra* L. increase glucose uptake in primary porcine myotube cultures and reduce fat accumulation in *Caenorhabditis elegans*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 46, p. 11033–11040, 20 nov. 2013.

BHATTACHARYYA, S. et al. Carrageenan-Induced Colonic Inflammation Is Reduced in Bcl10 Null Mice and Increased in IL-10-Deficient Mice. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 1–13, 2013.

BHATTACHARYYA, S.; DUDEJA, P.; TOBACMAN, J. Carrageenan-induced NF κ B activation depends on distinct pathways mediated by reactive oxygen species and Hsp27 or by Bcl10. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1780, n. 7–8, p. 973–982, jul. 2008.

BISWAS, A. et al. Insulin resistance due to lipid-induced signaling defects could be prevented by mahanine. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 336, n. 1–2, p. 97–107, mar. 2010.

BRINDIS, F. et al. (Z)-3-butylidenephthalide from *Ligusticum porteri*, an α -glucosidase inhibitor. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 3, p. 314–320, 25 mar. 2011.

BRYDA, E. C. The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. **Missouri Medicine**, v. 110, n. 3, p. 207–211, jun. 2013.

BU, T. et al. α -glucosidase inhibition and the in vivo hypoglycemic effect of butyl-isobutyl-phthalate derived from the *Laminaria japonica* rhizoid. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 11, p. 1588–1591, nov. 2010.

BUCKLEY, C. D.; GILROY, D. W.; SERHAN, C. N. Proresolving Lipid Mediators and Mechanisms in the Resolution of Acute Inflammation. **Immunity**, v. 40, n. 3, p. 315–327, mar. 2014.

BUTTERWECK, V.; NAHRSTEDT, A. What Is the Best Strategy for Preclinical Testing of Botanicals? A Critical Perspective. **Planta Medica**, v. 78, n. 08, p. 747–754, maio 2012.

CAZAROLLI, L. H. et al. Mechanism of action of the stimulatory effect of apigenin-6-C-(2''-O- α -l-rhamnopyranosyl)-beta-L-

fucopyranoside on ¹⁴C-glucose uptake. **Chemico-Biological Interactions**, v. 179, n. 2–3, p. 407–412, 15 maio 2009.

CAZAROLLI, L. H. et al. Anti-hyperglycemic action of apigenin-6-C- β -fucopyranoside from *Averrhoa carambola*. **Fitoterapia**, v. 83, n. 7, p. 1176–1183, out. 2012.

CHAKRABORTY, A. et al. Preliminary studies on antiinflammatory and analgesic activities of *Spilanthes acmella* in experimental animal models. **Indian journal of pharmacology**, v. 36, n. 3, p. 148, 2004.

CHAKRABORTY, A. et al. Preliminary studies on local anesthetic and antipyretic activities of *Spilanthes acmella* Murr. in experimental animal models. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 42, n. 5, p. 277, 2010.

CHANDRAMOHAN, G.; IGNACIMUTHU, S.; PUGALENDI, K. V. A novel compound from *Casearia esculenta* (Roxb.) root and its effect on carbohydrate metabolism in streptozotocin-diabetic rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 590, n. 1–3, p. 437–443, ago. 2008.

CHANG, C.-C.; HO, S. L.; LEE, S.-S. Acylated glucosylflavones as α -glucosidase inhibitors from *Tinospora crispa* leaf. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 13, p. 3388–3396, jul. 2015.

CHANG, C.-I. et al. In vivo and in vitro studies to identify the hypoglycaemic constituents of *Momordica charantia* wild variant WB24. **Food Chemistry**, v. 125, n. 2, p. 521–528, mar. 2011.

CHANG, C.-I. et al. Constituents of the stem of *Cucurbita moschata* exhibit antidiabetic activities through multiple mechanisms. **Journal of Functional Foods**, v. 10, p. 260–273, set. 2014.

CHATZIGEORGIOU, A. et al. The use of animal models in the study of diabetes mellitus. **In Vivo**, v. 23, n. 2, p. 245–258, abr. 2009.

CHAUDHURY, A. et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, 24 jan. 2017.

- CHEN, H.-Y. et al. Cytotoxicity and antihyperglycemic effect of minor constituents from Rhizoma Coptis in HepG2 cells. **Fitoterapia**, v. 83, n. 1, p. 67–73, jan. 2012.
- CHEN, J. et al. Rhaponticin from rhubarb rhizomes alleviates liver steatosis and improves blood glucose and lipid profiles in KK/Ay diabetic mice. **Planta Medica**, v. 75, n. 5, p. 472–477, abr. 2009.
- CHEN, J. et al. Caffeyloquinic acid derivatives isolated from the aerial parts of *Gynura divaricata* and their yeast α -glucosidase and PTP1B inhibitory activity. **Fitoterapia**, v. 99, p. 1–6, dez. 2014a.
- CHEN, J.-C. et al. The Antigliconeogenic Activity of Cucurbitacins from *Momordica charantia*. **Planta Medica**, v. 81, n. 04, p. 327–332, 11 mar. 2015.
- CHEN, L.; MAGLIANO, D. J.; ZIMMET, P. Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 4, p. 228–236, 8 nov. 2011.
- CHEN, Q. C. et al. Flavonoids and isoflavonoids from *Sophorae Flos* improve glucose uptake in vitro. **Planta medica**, v. 76, n. 01, p. 79–81, 2010.
- CHEN, Q.-B. et al. Highly Conjugated Norditerpenoid and Pyrroloquinoline Alkaloids with Potent PTP1B Inhibitory Activity from *Nigella glandulifera*. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 4, p. 807–812, 25 abr. 2014b.
- CHEN, X. et al. Potential AMPK activators of cucurbitane triterpenoids from *Siraitia grosvenorii* Swingle. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 19, p. 5776–5781, out. 2011.
- CHENG, D. M. et al. Polyphenol-rich Rutgers Scarlet Lettuce improves glucose metabolism and liver lipid accumulation in diet-induced obese C57BL/6 mice. **Nutrition**, v. 30, n. 7–8, p. S52–S58, jul. 2014a.
- CHENG, S.-Y. et al. Biological activity of oleanane triterpene derivatives obtained by chemical derivatization. **Molecules**, v. 18, n. 10, p. 13003–13019, 2013.

CHENG, Z.-B. et al. (\pm)-Torreyunlignans A-D, rare 8-9' linked neolignan enantiomers as phosphodiesterase-9A inhibitors from *Torreya yunnanensis*. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 12, p. 2651–2657, 26 dez. 2014b.

CHO, J.-Y. et al. Isolation and identification of α -glucosidase inhibitors from the stem bark of the nutgall tree (*Rhus javanica* Linné). **Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry**, v. 56, n. 5, p. 547–552, out. 2013.

CHO, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 138, p. 271–281, abr. 2018.

CHO, Y.-C. et al. *Spilanthes acmella* inhibits inflammatory responses via inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathways in RAW 264.7 macrophages. **Molecular Medicine Reports**, v. 16, n. 1, p. 339–346, jul. 2017.

CHOI, C. W. et al. Yeast α -Glucosidase Inhibition by Isoflavones from Plants of Leguminosae as an in Vitro Alternative to Acarbose. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 18, p. 9988–9993, 22 set. 2010.

CHOI, J. S. et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of alkaloids from Rhizoma Coptidis and their molecular docking studies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 171, p. 28–36, ago. 2015.

CHOI, S. B. et al. Insulin sensitizing and alpha-glucoamylase inhibitory action of sennosides, rheins and rhaponticin in Rhei Rhizoma. **Life Sciences**, v. 78, n. 9, p. 934–942, 25 jan. 2006.

CHOI, S.-S. et al. Honokiol enhances adipocyte differentiation by potentiating insulin signaling in 3T3-L1 preadipocytes. **Journal of Natural Medicines**, v. 65, n. 3–4, p. 424–430, jul. 2011.

CHOO, C. Y. et al. Vitexin and isovitexin from the Leaves of *Ficus deltoidea* with in-vivo α -glucosidase inhibition. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 142, n. 3, p. 776–781, ago. 2012.

CHOUDHARY, M. I. et al. Cyclopeptide alkaloids of *Ziziphus oxyphylla* Edgw as novel inhibitors of α -glucosidase enzyme and protein glycation. **Phytochemistry Letters**, v. 4, n. 4, p. 404–406, dez. 2011.

CHOWDHURY, S. S. et al. In vitro antidiabetic potential of the fruits of *Crataegus pinnatifida*. **Research in pharmaceutical sciences**, v. 9, n. 1, p. 11, 2014.

CHRISTENSEN, K. B. et al. Activation of PPAR γ by Metabolites from the Flowers of Purple Coneflower (*Echinacea purpurea*). **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 5, p. 933–937, 22 maio 2009.

CHRISTENSEN, K. B. et al. Activation of the nuclear receptor PPAR γ by metabolites isolated from sage (*Salvia officinalis* L.). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 132, n. 1, p. 127–133, out. 2010.

CHUNG, K.-F. et al. Notes on *Acmella* (Asteraceae: Heliantheae) in Taiwan. **Botanical Studies**, p. 73–82, 2008.

CONTRERAS, C. et al. Hypoglycemic activity of a new carbohydrate isolated from the roots of *Psacalium peltatum*. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 53, n. 11, p. 1408–1410, 2005.

COSTA, G. M. et al. Isolation of C-glycosylflavonoids with α -glucosidase inhibitory activity from *Passiflora bogotensis* Benth by gradient high-speed counter-current chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 990, p. 104–110, maio 2015.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: a continuing source of novel drug leads. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1830, n. 6, p. 3670–3695, jun. 2013.

CRISTIANS, S. et al. Hypoglycemic activity of extracts and compounds from the leaves of *Hintonia standleyana* and *H. latiflora*: potential alternatives to the use of the stem bark of these species. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 3, p. 408–413, 27 mar. 2009.

CUI, J. et al. Insulin-secretagogue activity of eleven plant extracts and twelve pure compounds isolated from *Aralia taibaiensis*. **Life Sciences**, v. 92, n. 2, p. 131–136, 7 fev. 2013.

CUI, L. et al. New prenylated flavanones from *Erythrina abyssinica* with protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory activity. **Planta Medica**, v. 76, n. 7, p. 713–718, maio 2010.

CUZZOCREA, S. et al. Protective effects of n-acetylcysteine on lung injury and red blood cell modification induced by carrageenan in the rat. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 15, n. 7, p. 1187–1200, maio 2001.

DA ROSA, J. S. et al. *Calea uniflora* Less. attenuates the inflammatory response to carrageenan-induced pleurisy in mice. **International Immunopharmacology**, v. 42, p. 139–149, jan. 2017.

DAISY, P.; ELIZA, J.; MOHAMED FAROOK, K. A. M. A novel dihydroxy gymnemic triacetate isolated from *Gymnema sylvestre* possessing normoglycemic and hypolipidemic activity on STZ-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 126, n. 2, p. 339–344, 12 nov. 2009.

DAMSUD, T.; ADISAKWATTANA, S.; PHUWAPRAISIRISAN, P. Three new phenylpropanoyl amides from the leaves of *Piper sarmentosum* and their α -glucosidase inhibitory activities. **Phytochemistry Letters**, v. 6, n. 3, p. 350–354, ago. 2013.

DANG, P. H. et al. α -Glucosidase inhibitors from the leaves of *Embelia ribes*. **Fitoterapia**, v. 100, p. 201–207, jan. 2015.

DAVID, B.; WOLFENDER, J.-L.; DIAS, D. A. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. **Phytochemistry Reviews**, v. 14, n. 2, p. 299–315, abr. 2015.

DEEPA, V. S.; RAJARAM, K.; SURESHKUMAR, P. Dimethyl 3, 3', 4, 4'-tetrahydroxy- δ -truxinate isolated from the leaves of *Andrographis lineata*. Wall. ex. Nees suppress adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes for type 2 Diabetes. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 2, 2015.

DEUTSCHLÄNDER, M. S. et al. Hypoglycemic evaluation of a new triterpene and other compounds isolated from *Euclea undulata* Thunb.

var. myrtina (Ebenaceae) root bark. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 3, p. 1091–1095, 16 fev. 2011.

DEWANJEE, S. et al. Swietenine: A potential oral hypoglycemic from *Swietenia macrophylla* seed. **Fitoterapia**, v. 80, n. 4, p. 249–251, jun. 2009.

DINESHKUMAR, B.; MITRA, A.; MAHADEVAPPA, M. Antidiabetic and hypolipidemic effects of mahanimbine (carbazole alkaloid) from *Murraya koenigii* (Rutaceae) leaves. **International Journal of Phytomedicine**, v. 2, n. 1, 2010.

DONG, W. et al. The IRAK-1-BCL10-MALT1-TRAF6-TAK1 cascade mediates signaling to NF-kappaB from Toll-like receptor 4. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 36, p. 26029–26040, 8 set. 2006.

DREXHAGE, H. A. et al. The Immune Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Not Only Thinking Outside the Cell but Also Outside the Islet and Out of the Box. **Diabetes**, v. 65, n. 8, p. 2130–2133, ago. 2016.

DUTRA, R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4–29, out. 2016.

EID, H. M. et al. Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *Vaccinium vitis-idaea*. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 54, n. 7, p. 991–1003, jul. 2010.

EIDENBERGER, T.; SELG, M.; KRENNHUBER, K. Inhibition of dipeptidyl peptidase activity by flavonol glycosides of guava (*Psidium guajava* L.): a key to the beneficial effects of guava in type II diabetes mellitus. **Fitoterapia**, v. 89, p. 74–79, set. 2013.

EKANEM, A. P. et al. Antiobesity properties of two African plants (*Afromomum meleguetta* and *Spilanthes acmella*) by pancreatic lipase inhibition. **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 12, p. 1253–1255, dez. 2007.

EL-HOURI, R. B. et al. Polyacetylenes from carrots (*Daucus carota*) improve glucose uptake in vitro in adipocytes and myotubes. **Food and Function**, v. 6, n. 7, p. 2135–2144, 2015.

ELIZA, J. et al. Normo-glycemic and hypolipidemic effect of costunolide isolated from *Costus speciosus* (Koen. ex. Retz.) Sm. in streptozotocin-induced diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 179, n. 2–3, p. 329–334, maio 2009a.

ELIZA, J. et al. Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 182, n. 1, p. 67–72, nov. 2009b.

EL-MEKKAWY, S. et al. Three new α -glucosidase inhibitors from guggul, the oleogum resin of *Commiphora wightii*. **Natural Product Research**, v. 27, n. 2, p. 146–154, jan. 2013.

ESCANDÓN-RIVERA, S. et al. α -Glucosidase Inhibitors from *Brickellia cavanillesii*. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 5, p. 968–974, 25 maio 2012.

ESMAEILI, M. A.; ZOHARI, F.; SADEGHI, H. Antioxidant and protective effects of major flavonoids from *Teucrium polium* on β -cell destruction in a model of streptozotocin-induced diabetes. **Planta medica**, v. 75, n. 13, p. 1418–1420, 2009.

ESSER, N. et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 105, n. 2, p. 141–150, ago. 2014.

FABRI, R. et al. Potencial antioxidante e antimicrobiano de espécies da família Asteraceae. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 2, p. 183–189, 2011.

FANG, X.-K.; GAO, J.; ZHU, D.-N. Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity. **Life Sciences**, v. 82, n. 11–12, p. 615–622, 12 mar. 2008.

FERHEEN, S. et al. Galinsosides A and B, bioactive flavanone glucosides from *Galinsoga parviflora*. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 5, p. 1128–1132, out. 2009.

FLOEGEL, A. et al. Identification of Serum Metabolites Associated With Risk of Type 2 Diabetes Using a Targeted Metabolomic Approach. **Diabetes**, v. 62, n. 2, p. 639–648, 1 fev. 2013.

FLORES-BOCANEGRA, L. et al. α -Glucosidase Inhibitors from *Vauquelinia corymbosa*. **Molecules**, v. 20, n. 8, p. 15330–15342, 21 ago. 2015.

FOLADOR, P. et al. Potential insulin secretagogue effects of isovitexin and swertisin isolated from *Wilbrandia ebracteata* roots in non-diabetic rats. **Fitoterapia**, v. 81, n. 8, p. 1180–1187, dez. 2010.

FORINO, M. et al. (1S,3R,4S,5R)5-O-Caffeoylquinic acid: Isolation, stereo-structure characterization and biological activity. **Food Chemistry**, v. 178, p. 306–310, jul. 2015.

FRED-JAIYESIMI, A.; KIO, A.; RICHARD, W. α -Amylase inhibitory effect of 3 β -olean-12-en-3-yl (9Z)-hexadec-9-enoate isolated from *Spondias mombin* leaf. **Food Chemistry**, v. 116, n. 1, p. 285–288, set. 2009.

FUENTES, N. L. et al. Experimental antihyperglycemic effect of diterpenoids of *Azorella compacta* (Umbelliferae) Phil in rats. **Phytotherapy Research**, v. 19, n. 8, p. 713–716, ago. 2005.

GAGLIOTTI VIGIL DE MELLO, S. V.; FRODE, T. S. In Vitro and In Vivo Experimental Model-based Approaches for Investigating Anti-inflammatory Properties of Coumarins. **Current Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 12, p. 1446–1476, 2018.

GANDHI, G. R. et al. Antihyperglycemic activity and antidiabetic effect of methyl caffeate isolated from *Solanum torvum* Swartz. fruit in streptozotocin induced diabetic rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 670, n. 2–3, p. 623–631, nov. 2011.

GANDHI, G. R. et al. Insulin sensitization via partial agonism of PPAR γ and glucose uptake through translocation and activation of

GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway by embelin in type 2 diabetic rats. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, n. 1, p. 2243–2255, jan. 2013.

GAO, D. et al. Study of the extraction, purification and antidiabetic potential of ursolic acid from *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. **Therapy**, v. 5, n. 5, p. 607–705, 2008a.

GAO, D. et al. In vitro evaluation of dual agonists for PPAR γ / β from the flower of *Edgeworthia gardneri* (wall.) Meisn. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 162, p. 14–19, mar. 2015.

GAO, H. et al. Inhibitory effect on α -glucosidase by the fruits of *Terminalia chebula* Retz. **Food Chemistry**, v. 105, n. 2, p. 628–634, 2007.

GAO, H. et al. Inhibitory effect on α -glucosidase by *Adhatoda vasica* Nees. **Food Chemistry**, v. 108, n. 3, p. 965–972, jun. 2008b.

GAUR, R. et al. In vivo anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and liquiritigenin. **Phytomedicine**, v. 21, n. 4, p. 415–422, mar. 2014.

GAUTAM, S. et al. Aegeline from *Aegle marmelos* stimulates glucose transport via Akt and Rac1 signaling, and contributes to a cytoskeletal rearrangement through PI3K/Rac1. **European Journal of Pharmacology**, v. 762, p. 419–429, set. 2015.

GENTA, S. B. et al. Hypoglycemic activity of leaf organic extracts from *Smallanthus sonchifolius*: Constituents of the most active fractions. **Chemico-Biological Interactions**, v. 185, n. 2, p. 143–152, 29 abr. 2010.

GEORGE, S. et al. O-prenylated flavonoid, an antidiabetes constituent in *Melicope lunu-ankenda*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 168, p. 158–163, jun. 2015.

GHOSH, S. et al. Diosgenin from *Dioscorea bulbifera*: Novel Hit for Treatment of Type II Diabetes Mellitus with Inhibitory Activity against α -Amylase and α -Glucosidase. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e106039, 12 set. 2014.

GHOSH, S.; RANGAN, L. Molecular docking and inhibition studies of α -amylase activity by labdane diterpenes from *Alpinia nigra* seeds. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 11, p. 4836–4852, nov. 2014.

GHOSH, S.; RANGAN, L. Molecular Docking and Inhibition Kinetics of α -glucosidase Activity by Labdane Diterpenes Isolated from Tora Seeds (*Alpinia nigra* B.L. Burtt.). **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 175, n. 3, p. 1477–1489, fev. 2015.

GHOSH, T.; MAITY, T.; SINGH, J. Antihyperglycemic Activity of Bacosine, a Triterpene from *Bacopa monnieri*, in Alloxan-Induced Diabetic Rats. **Planta Medica**, v. 77, n. 08, p. 804–808, maio 2011.

GOGOI, B. et al. A polyphenol rescues lipid induced insulin resistance in skeletal muscle cells and adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 452, n. 3, p. 382–388, set. 2014.

GOLAN-GOLDHIRSH, A.; GOPAS, J. Plant derived inhibitors of NF- κ B. **Phytochemistry Reviews**, v. 13, n. 1, p. 107–121, mar. 2014.

GOVORKO, D. et al. Polyphenolic compounds from *Artemisia dracuncululus* L. inhibit PEPCK gene expression and gluconeogenesis in an H4IIE hepatoma cell line. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 6, p. E1503-1510, dez. 2007.

GRANADOS, S. et al. Evaluation of the Hypoglycemic Effects of Flavonoids and Extracts from *Jatropha gossypifolia* L. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 6181–6193, 9 abr. 2015.

GREGER, H. Alkamides: a critical reconsideration of a multifunctional class of unsaturated fatty acid amides. **Phytochemistry Reviews**, v. 15, n. 5, p. 729–770, out. 2016.

GROSS, N. J.; BARNES, P. J. New Therapies for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 2, p. 159–166, 15 jan. 2017.

GUERRERO-ANALCO, J. et al. Antidiabetic properties of selected Mexican copalchis of the Rubiaceae family. **Phytochemistry**, v. 68, n. 15, p. 2087–2095, ago. 2007.

GUERRERO-ANALCO, J. A. et al. Antihyperglycemic Effect of Constituents from *Hintonia standleyana* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Planta Medica**, v. 71, n. 12, p. 1099–1105, nov. 2005.

GUERRERO-ANALCO, J. A. et al. Bioassay-Guided Isolation of the Antidiabetic Principle from *Sorbus decora* (Rosaceae) Used Traditionally by the Eeyou Istchee Cree First Nations. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 9, p. 1519–1523, 24 set. 2010.

GUO, H. et al. A dihydrochalcone and several homoisoflavonoids from *Polygonatum odoratum* are activators of adenosine monophosphate-activated protein kinase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 11, p. 3137–3139, 1 jun. 2013.

GUO, J. et al. Inhibition of 11 β -HSD1 by tetracyclic triterpenoids from *Euphorbia kansui*. **Molecules**, v. 17, n. 10, p. 11826–11838, 2012.

GUO, Z. et al. Chemical profile and inhibition of α -glucosidase and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) activities by flavonoids from licorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch). **Journal of Functional Foods**, v. 14, p. 324–336, abr. 2015.

HA, D. T. et al. Palbinone and triterpenes from Moutan Cortex (*Paeonia suffruticosa*, Paeoniaceae) stimulate glucose uptake and glycogen synthesis via activation of AMPK in insulin-resistant human HepG2 Cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 19, p. 5556–5559, out. 2009.

HA, D. T. et al. Selected compounds derived from Moutan Cortex stimulated glucose uptake and glycogen synthesis via AMPK activation in human HepG2 cells. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, n. 2, p. 417–424, set. 2010.

HAMID, H. A. et al. α -Glucosidase and α -amylase inhibitory constituents of *Tinospora crispa*: Isolation and chemical profile confirmation by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight/mass spectrometry. **Journal of Functional Foods**, v. 16, p. 74–80, jun. 2015.

HAN, J.-H. et al. Pentacyclic Triterpenoids from *Astilbe rivularis* that Enhance Glucose Uptake via the Activation of Akt and Erk1/2 in C2C12

Myotubes. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 5, p. 1005–1014, 22 maio 2015.

HAN, Y. M. et al. PTP1B inhibitory effect of abietane diterpenes isolated from *Salvia miltiorrhiza*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, n. 9, p. 1795–1797, set. 2005.

HANO, C. et al. Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) extract as well as (+)-secoisolariciresinol diglucoside and its mammalian derivatives are potent inhibitors of α -amylase activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 10, p. 3007–3012, maio 2013.

HARINANTENAINA, L. et al. *Momordica charantia* constituents and antidiabetic screening of the isolated major compounds. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 54, n. 7, p. 1017–1021, 2006.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 2, p. 111–129, 23 jan. 2015.

HEISS, E. H. et al. Ratanhiaphenol III from *Ratanhiae radix* is a PTP1B inhibitor. **Planta Medica**, v. 78, n. 07, p. 678–681, 2012.

HEO, S.-I. et al. Antidiabetic Properties of 2,5-Dihydroxy-4,3'-Di(β -D-Glucopyranosyloxy)-*trans*-Stilbene from Mulberry (*Morus bombycis* Koidzumi) Root in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 10, n. 4, p. 602–607, dez. 2007.

HERNÁNDEZ, I. et al. Anti-inflammatory effects of ethanolic extract and alkamides-derived from *Heliopsis longipes* roots. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 124, n. 3, p. 649–652, 30 jul. 2009.

HOEGL, S. et al. Alveolar Epithelial A2B Adenosine Receptors in Pulmonary Protection during Acute Lung Injury. **The Journal of Immunology**, v. 195, n. 4, p. 1815–1824, 15 ago. 2015.

HOU, W. et al. Triterpene acids isolated from *Lagerstroemia speciosa* leaves as α -glucosidase inhibitors. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 5, p. 614–618, maio 2009.

HSIAO, P.-C. et al. Antiproliferative and hypoglycemic cucurbitane-type glycosides from the fruits of *Momordica charantia*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 12, p. 2979–2986, 27 mar. 2013.

HUANG, D. et al. Evaluation of hypoglycemic effects of polyphenols and extracts from *Penthorum chinense*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 163, p. 256–263, abr. 2015.

HUANG, T. et al. Role of GLP-1 in the Hypoglycemic Effects of Wild Bitter Gourd. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1–13, 2013.

HUNG, T. M. et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory by dammaranes from Vietnamese Giao-Co-Lam tea. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 124, n. 2, p. 240–245, 15 jul. 2009.

HUNYADI, A. et al. Chlorogenic Acid and Rutin Play a Major Role in the In Vivo Anti-Diabetic Activity of *Morus alba* Leaf Extract on Type II Diabetic Rats. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, p. e50619, 21 nov. 2012.

HWANG, J.-T. et al. Decursin, an Active Compound Isolated from *Angelica gigas*, Inhibits Fat Accumulation, Reduces Adipocytokine Secretion and Improves Glucose Tolerance in Mice Fed a High-Fat Diet: Decursin Appears To Improve Obesity And Diabetes. **Phytotherapy Research**, v. 26, n. 5, p. 633–638, maio 2012.

IBRAHIM, S. R. M. et al. Minutaside A, new α -amylase inhibitor flavonol glucoside from *Tagetes minuta*: Antidiabetic, antioxidant, and molecular modeling studies: Minutaside A, new α -amylase inhibitor. **Starch - Stärke**, v. 67, n. 11–12, p. 976–984, dez. 2015.

IEYAMA, T.; GUNAWAN-PUTERI, M. D. P. T.; KAWABATA, J. α -Glucosidase inhibitors from the bulb of *Eleutherine americana*. **Food Chemistry**, v. 128, n. 2, p. 308–311, 15 set. 2011.

IMPELLIZZERI, D. et al. CGS 21680, an agonist of the adenosine (A_{2A}) receptor, decreases acute lung inflammation. **European Journal of Pharmacology**, v. 668, n. 1–2, p. 305–316, 1 out. 2011.

INZUCCHI, S. E. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. 1, p. 140–149, jan. 2015.

ISELI, T. J. et al. Activation of AMPK by bitter melon triterpenoids involves CaMKK β . **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e62309, 2013.

ISLAM, M. N. et al. Vicenin 2 isolated from *Artemisia capillaris* exhibited potent anti-glycation properties. **Food and Chemical Toxicology**, v. 69, p. 55–62, jul. 2014.

ISLAM, M. S.; LOOTS, D. T. Experimental rodent models of type 2 diabetes: A review. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 31, n. 4, p. 249, 2009.

IWAI, K. et al. Alpha-glucosidase inhibitory and antihyperglycemic effects of polyphenols in the fruit of *Viburnum dilatatum* Thunb. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 13, p. 4588–4592, 28 jun. 2006.

JABEEN, B. et al. Isolation of natural compounds from *Phlomis stewartii* showing α -glucosidase inhibitory activity. **Phytochemistry**, v. 96, p. 443–448, dez. 2013.

JAIN, V. et al. Isolation of Antidiabetic Principle from Fruit Rinds of *Punica granatum*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1–11, 2012.

JAISWAL, N. et al. Karanjin from *Pongamia pinnata* induces GLUT4 translocation in skeletal muscle cells in a phosphatidylinositol-3-kinase-independent manner. **European Journal of Pharmacology**, v. 670, n. 1, p. 22–28, nov. 2011.

JAISWAL, N. et al. 4-Hydroxyisoleucine stimulates glucose uptake by increasing surface GLUT4 level in skeletal muscle cells via phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway. **European Journal of Nutrition**, v. 51, n. 7, p. 893–898, out. 2012.

JEONG, S.-Y. et al. Chemical Constituents of *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb. and Their PTP1B and α -Glucosidase Inhibitory Activities: Chemical Constituents of *Euonymus Alatus* (Thunb.) Sieb. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 10, p. 1540–1548, out. 2015.

JIANG, L. et al. Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of *Hypericum scabrum* L. **Molecules**, v. 20, n. 6, p. 11257–11271, 18 jun. 2015.

JUÁREZ-REYES, K. et al. Hypoglycemic, antihyperglycemic, and antioxidant effects of the edible plant *Anoda cristata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 161, p. 36–45, 23 fev. 2015.

JUNG, H. J. et al. Inhibitory activity of *Aralia continentalis* roots on protein tyrosine phosphatase 1B and rat lens aldose reductase. **Archives of Pharmacal Research**, v. 35, n. 10, p. 1771–1777, out. 2012.

JUNG, S. H. et al. Insulin-sensitizing activities of tanshinones, diterpene compounds of the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge. **Phytomedicine**, v. 16, n. 4, p. 327–335, abr. 2009.

KAHN, S. E.; COOPER, M. E.; DEL PRATO, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. **The Lancet**, v. 383, n. 9922, p. 1068–1083, mar. 2014.

KAMIYA, K. et al. Chemical Constituents of *Morinda citrifolia* Roots Exhibit Hypoglycemic Effects in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 5, p. 935–938, 25 fev. 2008.

KANG, C. et al. Steroidal Alkaloids from *Veratrum nigrum* Enhance Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 4, p. 803–810, 24 abr. 2015.

KANG, W.-Y.; SONG, Y.-L.; ZHANG, L. α -Glucosidase inhibitory and antioxidant properties and antidiabetic activity of *Hypericum ascyron* L. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 7, p. 809–816, set. 2011.

KANG, Y.-J. et al. Eupatilin, isolated from *Artemisia princeps* Pampanini, enhances hepatic glucose metabolism and pancreatic β -cell

function in type 2 diabetic mice. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 82, n. 1, p. 25–32, out. 2008.

KARAN, S. K. et al. Antidiabetic effect of *Streblus asper* in streptozotocin-induced diabetic rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 51, n. 3, p. 369–375, mar. 2013.

KASSETTI, R. B. et al. Cinnamic acid as one of the antidiabetic active principle(s) from the seeds of *Syzygium alternifolium*. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 5, p. 1425–1431, maio 2012.

KASPER, J.; MELZIG, M. F.; JENETT-SIEMS, K. New phenolic compounds of *Acmella ciliata*. **Planta Medica**, v. 76, n. 06, p. 633–635, 2010.

KATO, E.; INAGAKI, Y.; KAWABATA, J. Higenamine 4'-O- β -d-glucoside in the lotus plumule induces glucose uptake of L6 cells through β 2-adrenergic receptor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 13, p. 3317–3321, jul. 2015.

KATO, Y. Neutrophil myeloperoxidase and its substrates: formation of specific markers and reactive compounds during inflammation. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 58, n. 2, p. 99–104, 2016.

KATSUBE, T. et al. Effect of flavonol glycoside in mulberry (*Morus alba* L.) leaf on glucose metabolism and oxidative stress in liver in diet-induced obese mice. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 90, n. 14, p. 2386–2392, nov. 2010.

KAWAKAMI, M. et al. Promotion of β -cell differentiation by the alkaloid conophylline in porcine pancreatic endocrine cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 64, n. 3, p. 226–231, mar. 2010.

KAZMI, I. et al. Anti-diabetic potential of ursolic acid stearyl glucoside: A new triterpenic glycosidic ester from *Lantana camara*. **Fitoterapia**, v. 83, n. 1, p. 142–146, jan. 2012.

KELLER, A. C. et al. Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion in vitro. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 19, n. 1, p. 32–37, 15 dez. 2011.

KEIPERT, R. *Acmella ciliata* (H.B.K.) Cassini **Phytochemische und enzymatische Untersuchungen, galenische Präformulierungen**, 2009, 232 p. Tese (Ciências Naturais) – Freien Universität Berlin, Berlin, 2009.

KENNY, O. et al. Investigating the potential of under-utilised plants from the Asteraceae family as a source of natural antimicrobial and antioxidant extracts. **Food Chemistry**, v. 161, p. 79–86, 15 out. 2014.

KHAN, M. A.; KHAN, H.; ALI, T. Withanolides isolated from *Withania somnifera* with α -glucosidase inhibition. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 5, p. 2386–2390, maio 2014.

KHAN, M. F. et al. Chemical constituents of *Kigelia pinnata* twigs and their GLUT4 translocation modulatory effect in skeletal muscle cells. **Fitoterapia**, v. 83, n. 1, p. 125–129, jan. 2012.

KHATHI, A. et al. Effects of *Syzygium aromaticum*-derived triterpenes on postprandial blood glucose in streptozotocin-induced diabetic rats following carbohydrate challenge. **PloS ONE**, v. 8, n. 11, p. e81632, 2013.

KHATHI, A.; MASOLA, B.; MUSABAYANE, C. T. Effects of *Syzygium aromaticum* -derived oleanolic acid on glucose transport and glycogen synthesis in the rat small intestine OA on glucose transport in the small intestine. **Journal of Diabetes**, v. 5, n. 1, p. 80–87, mar. 2013.

KIM, H.-K.; BAEK, S.-S.; CHO, H.-Y. Isolation of Intestinal Glucose Uptake Inhibitor from *Punica granatum* L. **Journal of Food Science and Nutrition**, v. 16, n. 2, p. 135–141, 30 jun. 2011.

KIM, K. H. et al. Suppression of lung inflammation by the methanol extract of *Spilanthes acmella* Murray is related to differential regulation of NF- κ B and Nrf2. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 217, p. 89–97, maio 2018.

KIM, M.-B. et al. Antihyperglycemic and Anti-Inflammatory Effects of Standardized *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. Extract and Its Active Compound Xanthorrhizol in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 205915, 2014.

KIM, T. et al. Total synthesis and dual PPAR α / γ agonist effects of amorphastilbol and its synthetic derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 12, p. 4122–4126, 15 jun. 2012.

KIM, Y.-C. et al. In vitro protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory phenols from the seeds of *Psoralea corylifolia*. **Planta Medica**, v. 71, n. 1, p. 87–89, jan. 2005.

KING, A. J. The use of animal models in diabetes research: Animal models of diabetes. **British Journal of Pharmacology**, v. 166, n. 3, p. 877–894, jun. 2012.

KING, K. et al. Isolation of Positive Modulator of Glucagon-like Peptide-1 Signaling from *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek) Seed. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 43, p. 26235–26248, 23 out. 2015.

KLEBANOFF, S. J. Myeloperoxidase: friend and foe. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 77, n. 5, p. 598–625, 26 jan. 2005.

KLEINBERGER, J. W.; POLLIN, T. I. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects: Personalized medicine in diabetes mellitus. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1346, n. 1, p. 45–56, jun. 2015.

KORTHIKUNTA, V. et al. In vitro anti-hyperglycemic activity of 4-hydroxyisoleucine derivatives. **Phytomedicine**, v. 22, n. 1, p. 66–70, jan. 2015.

KOTOWSKA, D. et al. Isomeric C12-Alkamides from the Roots of *Echinacea purpurea* Improve Basal and Insulin-Dependent Glucose Uptake in 3T3-L1 Adipocytes. **Planta Medica**, v. 80, n. 18, p. 1712–1720, 5 nov. 2014.

KRENKE, R.; KORCZYŃSKI, P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis: **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 16, n. 4, p. 367–375, jul. 2010.

KRISHNA, M. S.; JOY, B.; SUNDARESAN, A. Effect on oxidative stress, glucose uptake level and lipid droplet content by Apigenin 7, 4'-dimethyl ether isolated from *Piper longum* L. **Journal of Food Science and Technology**, 3 jun. 2014.

KÜHN, C. et al. Constituents from *Cistus salvifolius* (Cistaceae) activate peroxisome proliferator-activated receptor- γ but not $-\delta$ and stimulate glucose uptake by adipocytes. **Planta Medica**, v. 77, n. 4, p. 346–353, mar. 2011.

KUMAR, D. et al. Bioactivity-Guided Isolation and Quantification of Anti-diabetic Principle *in vitro* from *Holarrhena antidysenterica* L. (Wall). **Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants**, v. 19, n. 1, p. 54–65, jan. 2013.

KUMAR, D.; GHOSH, R.; PAL, B. C. α -Glucosidase inhibitory terpenoids from *Potentilla fulgens* and their quantitative estimation by validated HPLC method. **Journal of Functional Foods**, v. 5, n. 3, p. 1135–1141, jul. 2013.

KUMAR, M. et al. Antihyperglycemic activity of phenylpropanoyl esters of catechol glycoside and its dimers from *Dodecadenia grandiflora*. **Phytochemistry**, v. 70, n. 11–12, p. 1448–1455, ago. 2009.

KUMAR, M. P. et al. The inhibitory effect of Isoflavones isolated from *Caesalpinia pulcherrima* on aldose reductase in STZ induced diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 237, p. 18–24, jul. 2015.

KUMAR, S. et al. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents. **Cardiovascular Diabetology**, v. 11, p. 9, 2012.

KUMAR, S.; KUMAR, V.; PRAKASH, O. Enzymes inhibition and antidiabetic effect of isolated constituents from *Dillenia indica*. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 382063, 2013.

KUNNUMAKKARA, A. B. et al. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, dez. 2018.

KURODA, M. et al. Hypoglycemic effects of clove (*Syzygium aromaticum* flower buds) on genetically diabetic KK-Ay mice and

identification of the active ingredients. **Journal of Natural Medicines**, v. 66, n. 2, p. 394–399, abr. 2012.

KUWABARA, T. et al. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 1–11, 2017.

LAI, W.-C. et al. Bioactive constituents of *Cirsium japonicum* var. australe. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 7, p. 1624–1631, 25 jul. 2014.

LAM, S.-H. et al. α -Glucosidase inhibitors from the seeds of *Syagrus romanzoffiana*. **Phytochemistry**, v. 69, n. 5, p. 1173–1178, mar. 2008.

LAM, S.-H. et al. Hypoglycemic Diterpenoids from *Tinospora crispa*. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 2, p. 153–159, 24 fev. 2012.

LATHA, M. et al. Antidiabetic effects of scoparic acid D isolated from *Scoparia dulcis* in rats with streptozotocin-induced diabetes. **Natural Product Research**, v. 23, n. 16, p. 1528–1540, 10 nov. 2009.

LATHA, R. C. R.; DAISY, P. Insulin-secretagogue, antihyperlipidemic and other protective effects of gallic acid isolated from *Terminalia bellerica* Roxb. in streptozotocin-induced diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 189, n. 1–2, p. 112–118, jan. 2011.

LEE, H.-S. Cuminaldehyde: Aldose Reductase and α -Glucosidase Inhibitor Derived from *Cuminum cyminum* L. Seeds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 7, p. 2446–2450, abr. 2005.

LEE, M. et al. Anti-adipogenic diarylheptanoids from *Alnus hirsuta* f. sibirica on 3T3-L1 cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 7, p. 2069–2073, 1 abr. 2013.

LEE, M. S. et al. Genistein-derivatives from *Tetracera scandens* stimulate glucose-uptake in L6 myotubes. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, n. 3, p. 504–508, mar. 2009a.

LEE, M. S.; SOHN, C. B. Anti-diabetic properties of chrysophanol and its glucoside from rhubarb rhizome. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 11, p. 2154–2157, nov. 2008.

LEE, M. S.; THUONG, P. T. Stimulation of glucose uptake by triterpenoids from *Weigela subsessilis*. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 1, p. 49–53, jan. 2010.

LEE, M.-J. et al. Effect of flavonol glycosides from *Cinnamomum osmophloeum* leaves on adiponectin secretion and phosphorylation of insulin receptor- β in 3T3-L1 adipocytes. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 126, n. 1, p. 79–85, out. 2009b.

LEE, S. W. et al. Inhibition of diacylglycerol acyltransferase by alkaloids isolated from the fruits of *Piper longum* and *Piper nigrum*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 26, p. 9759–9763, 27 dez. 2006.

LEE, S.-S.; LIN, H.-C.; CHEN, C.-K. Acylated flavonol monorhamnosides, alpha-glucosidase inhibitors, from *Machilus philippinensis*. **Phytochemistry**, v. 69, n. 12, p. 2347–2353, set. 2008.

LI, D. et al. New dammarane-type triterpenoids from the leaves of *Panax notoginseng* and their protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity. **Journal of Ginseng Research**, v. 38, n. 1, p. 28–33, jan. 2014a.

LI, D. et al. Antidiabetic effect of flavonoids from *Malus toringoides* (Rehd.) Hughes leaves in diabetic mice and rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 153, n. 3, p. 561–567, maio 2014b.

LI, J. et al. PTP1B inhibitors from stems of *Angelica keiskei* (Ashitaba). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 10, p. 2028–2032, maio 2015a.

LI, Q. et al. Depside derivatives with anti-hepatic fibrosis and anti-diabetic activities from *Impatiens balsamina* L. flowers. **Fitoterapia**, v. 105, p. 234–239, set. 2015b.

- LI, S. et al. Prenylflavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* and their protein tyrosine phosphatase-1B inhibitory activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 18, p. 5398–5401, 15 set. 2010.
- LI, S. et al. Hypoglycemic effects and constituents of the barks of *Cyclocarya paliurus* and their inhibiting activities to glucosidase and glycogen phosphorylase. **Fitoterapia**, v. 82, n. 7, p. 1081–1085, out. 2011.
- LI, W. et al. Antihyperglycemic effect of *Cephalotaxus sinensis* leaves and GLUT-4 translocation facilitating activity of its flavonoid constituents. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 6, p. 1123–1129, 2007.
- LI, Y. et al. Gingerols of *Zingiber officinale* enhance glucose uptake by increasing cell surface GLUT4 in cultured L6 myotubes. **Planta Medica**, v. 78, n. 14, p. 1549–1555, set. 2012.
- LI, Y. et al. Chikusetsu saponin IVa regulates glucose uptake and fatty acid oxidation: implications in antihyperglycemic and hypolipidemic effects: Effects of Chikusetsu saponin IVa on T2DM. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 7, p. 997–1007, jul. 2015c.
- LIAO, Z.; CHEN, X.; WU, M. Antidiabetic effect of flavones from *Cirsium japonicum* DC in diabetic rats. **Archives of Pharmacal Research**, v. 33, n. 3, p. 353–362, mar. 2010.
- LIN, M.-H. et al. Evaluation of the potential hypoglycemic and Beta-cell protective constituents isolated from *Corni fructus* to tackle insulin-dependent diabetes mellitus. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 14, p. 7743–7751, 27 jul. 2011.
- LIN, Y.-S. et al. Anti- α -glucosidase and Anti-dipeptidyl Peptidase-IV Activities of Extracts and Purified Compounds from *Vitis thunbergii* var. *taiwaniana*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 28, p. 6393–6401, 22 jul. 2015.
- LIU, Q. et al. Bioactive Diterpenoids and Flavonoids from the Aerial Parts of *Scoparia dulcis*. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 7, p. 1594–1600, 25 jul. 2014.

LIU, T. et al. NF- κ B signaling in inflammation. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 2, p. 17023, 14 jul. 2017.

LIU, Y. et al. Antidiabetic Activity of Polysaccharides from Tuberous Root of *Liriope spicata* var. *prolifera* in KKAY Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1–11, 2013a.

LIU, Z. et al. Antidiabetic effects of malonyl ginsenosides from *Panax ginseng* on type 2 diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 145, n. 1, p. 233–240, jan. 2013b.

LO FARO, M. L. et al. Hydrogen sulfide and nitric oxide interactions in inflammation. **Nitric Oxide**, v. 41, p. 38–47, set. 2014.

LOKMAN, F. E. et al. Antidiabetic Effect of Oral Borapetol B Compound, Isolated from the Plant *Tinospora crispa*, by Stimulating Insulin Release. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1–7, 2013.

LÓPEZ, D. et al. Phytochemical composition, antiparasitic and α -glucosidase inhibition activities from *Pelliciera rhizophorae*. **Chemistry Central Journal**, v. 9, n. 1, dez. 2015.

LOWRY, O. H. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–275, nov. 1951.

LUO, C.-T. et al. Xanthones from *Swertia mussotii* and Their α -Glycosidase Inhibitory Activities. **Planta Medica**, v. 80, n. 02/03, p. 201–208, 19 dez. 2013.

LUO, L. et al. Compounds from *Angelica keiskei* with NQO1 induction, DPPH scavenging and α -glucosidase inhibitory activities. **Food Chemistry**, v. 131, n. 3, p. 992–998, abr. 2012.

LUYEN, B. T. T. et al. A new phenylpropanoid and an alkylglycoside from *Piper retrofractum* leaves with their antioxidant and α -glucosidase inhibitory activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 17, p. 4120–4124, set. 2014.

LUZ, A. B. G. et al. The anti-inflammatory effect of *Ilex paraguariensis* A. St. Hil (Mate) in a murine model of pleurisy. **International Immunopharmacology**, v. 36, p. 165–172, jul. 2016.

LV, H.-W. et al. Antihyperglycemic glucosylated coumaroyltyramine derivatives from *Teucrium viscidum*. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 2, p. 200–205, 28 fev. 2014.

MA, J. et al. Cucurbitane-type triterpenoids from *Momordica charantia*. **Planta medica**, v. 76, n. 15, p. 1758–1761, 2010.

MA, Y.-Y. et al. α -Glucosidase Inhibition and Antihyperglycemic Activity of Phenolics from the Flowers of *Edgeworthia gardneri*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 37, p. 8162–8169, 23 set. 2015.

MACIVER, N. J.; MICHALEK, R. D.; RATHMELL, J. C. Metabolic Regulation of T Lymphocytes. **Annual Review of Immunology**, v. 31, n. 1, p. 259–283, 21 mar. 2013.

MAHENDRAN, G. et al. In vivo anti-diabetic, antioxidant and molecular docking studies of 1, 2, 8-trihydroxy-6-methoxy xanthone and 1, 2-dihydroxy-6-methoxyxanthone-8-O- β -d-xylopyranosyl isolated from *Swertia corymbosa*. **Phytomedicine**, v. 21, n. 11, p. 1237–1248, set. 2014.

MAHENDRAN, S.; BADAMI, S.; MAITHILI, V. Evaluation of antidiabetic effect of embelin from *Embelia ribes* in alloxan induced diabetes in rats. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, v. 1, n. 1, p. 25–31, jan. 2011.

MAI, D. T. et al. A new aldehyde compound from the fruit of *Pandanus tectorius* Parkinson ex Du Roi. **Natural Product Research**, v. 29, n. 15, p. 1437–1441, 3 ago. 2015.

MAITI, A.; DEWANJEE, S.; SAHU, R. Isolation of hypoglycemic phytoconstituent from *Swietenia macrophylla* seeds. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 12, p. 1731–1733, dez. 2009.

MANAHARAN, T.; MING, C. H.; PALANISAMY, U. D. *Syzygium aqueum* leaf extract and its bioactive compounds enhances pre-

adipocyte differentiation and 2-NBDG uptake in 3T3-L1 cells. **Food Chemistry**, v. 136, n. 2, p. 354–363, 15 jan. 2013.

MARIA-FERREIRA, D. et al. Rhamnogalacturonan from *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen: Gastroprotective and Ulcer Healing Properties in Rats. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. e84762, 8 jan. 2014.

MARTIN, R.; BECKER, H. Spilanthol-related amides from *Acmella ciliata*. **Phytochemistry**, v. 23, n. 8, p. 1781–1783, jan. 1984.

MARTIN, R.; BECKER, H. Amides and other constituents from *Acmella ciliata*. **Phytochemistry**, v. 24, n. 10, p. 2295–2300, jan. 1985.

MATSUDA, H. et al. Antidiabetogenic constituents from the Thai traditional medicine *Cotylelobium melanoxylon*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 5, p. 487–494, 2009.

MAURYA, R. et al. Coagulanolide, a withanolide from *Withania coagulans* fruits and antihyperglycemic activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 24, p. 6534–6537, dez. 2008.

MAYADAS, T. N.; CULLERE, X.; LOWELL, C. A. The Multifaceted Functions of Neutrophils. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 9, n. 1, p. 181–218, 24 jan. 2014.

MBEUNKUI, F. et al. Isolation and identification of antiplasmodial N-alkylamides from *Spilanthes acmella* flowers using centrifugal partition chromatography and ESI-IT-TOF-MS. **Journal of Chromatography B**, v. 879, n. 21, p. 1886–1892, jul. 2011.

MEJÍA, C. A. R.; OSORIO, J. C. C.; VÁZQUEZ, E. R. Biological activity of essential oils from *Acmella ciliata* (Kunth) Cass. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 17, n. 2, p. 160-171, 2012.

MERGHACHE, S. et al. Evaluation of hypoglycaemic and hypolipidemic activities of Globularin isolated from *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 4, p. 1, 2013.

MICHAEL, H. N.; SALIB, J. Y.; ESKANDER, E. F. Bioactivity of Diosmetin Glycosides Isolated from the Epicarp of Date Fruits, *Phoenix dactylifera*, on the Biochemical Profile of Alloxan Diabetic Male Rats: Antidiabetic activity of diosmetin glycosides isolated from *Phoenix dactylifera*. **Phytotherapy Research**, v. 27, n. 5, p. 699–704, maio 2013.

MNONOPI, N. et al. Marrubiin, a constituent of *Leonotis leonurus*, alleviates diabetic symptoms. **Phytomedicine**, v. 19, n. 6, p. 488–493, abr. 2012.

MOHAN, C. G. et al. 1,2,3,4,6 Penta-O-galloyl- β -d-glucose, a bioactivity guided isolated compound from *Mangifera indica* inhibits 11 β -HSD-1 and ameliorates high fat diet-induced diabetes in C57BL/6 mice. **Phytomedicine**, v. 20, n. 5, p. 417–426, mar. 2013.

MORADI-AFRAPOLI, F. et al. In vitro α -glucosidase inhibitory activity of phenolic constituents from aerial parts of *Polygonum hyrcanicum*. **Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences**, v. 20, n. 1, p. 37, 2012.

MORIKAWA, T. et al. Antidiabetogenic oligostilbenoids and 3-ethyl-4-phenyl-3,4-dihydroisocoumarins from the bark of *Shorea roxburghii*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 832–840, 15 jan. 2012.

MORIKAWA, T. et al. Salacinol and Related Analogs: New Leads for Type 2 Diabetes Therapeutic Candidates from the Thai Traditional Natural Medicine *Salacia chinensis*. **Nutrients**, v. 7, n. 3, p. 1480–1493, 27 fev. 2015a.

MORIKAWA, T. et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dimeric dihydrochalcone glycosides from flowers of *Helichrysum arenarium*. **Journal of Natural Medicines**, v. 69, n. 4, p. 494–506, out. 2015b.

MOSA, R. et al. In Vivo Antihyperglycemic Activity of a Lanosteryl Triterpene from *Protorhus longifolia*. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13374–13383, 22 jul. 2015.

MOSIHUZZMAN, M. et al. Studies on α -glucosidase inhibition and anti-glycation potential of *Iris loczyi* and *Iris unguicularis*. **Life Sciences**, v. 92, n. 3, p. 187–192, 27 fev. 2013.

MOTAAL, A. A.; EZZAT, S. M.; HADDAD, P. S. Determination of bioactive markers in *Cleome droserifolia* using cell-based bioassays for antidiabetic activity and isolation of two novel active compounds. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 19, n. 1, p. 38–41, 15 dez. 2011.

MUHAMMAD, A. et al. Antidiabetic compounds from *Sarracenia purpurea* used traditionally by the Eeyou Istchee Cree First Nation. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 7, p. 1284–1288, 27 jul. 2012.

MULLER, C. J. F. et al. Z -2-(β - D -glucopyranosyloxy)-3-phenylpropenoic acid, an α -hydroxy acid from rooibos (*Aspalathus linearis*) with hypoglycemic activity. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 57, n. 12, p. 2216–2222, dez. 2013.

MÜLLER-JAKIC, B. et al. In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkamides from *Echinacea* and *Achillea* species. **Planta Medica**, v. 60, n. 1, p. 37–40, fev. 1994.

MUNHOZ, A. C. M.; FRODE, T. S. Isolated Compounds from Natural Products with Potential Antidiabetic Activity - A Systematic Review. **Current Diabetes Reviews**, v. 14, n. 1, p. 36–106, 2018.

MURALIDHARAN, S.; MANDREKAR, P. Cellular stress response and innate immune signaling: integrating pathways in host defense and inflammation. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 94, n. 6, p. 1167–1184, 1 dez. 2013.

MURUGANANDAN, S. et al. Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, n. 3, p. 497–501, mar. 2005.

NA, B. et al. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory activity and glucosidase inhibitory activity of compounds isolated from *Agrimonia pilosa*. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 3, p. 474–480, 3 mar. 2016.

- NA, M. et al. Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatase 1B by Ursane-Type Triterpenes Isolated from *Symplocos paniculata*. **Planta Medica**, v. 72, n. 03, p. 261–263, jan. 2006a.
- NA, M. et al. Protein tyrosine phosphatase-1B inhibitory activity of isoprenylated flavonoids isolated from *Erythrina mildbraedii*. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 11, p. 1572–1576, nov. 2006b.
- NAIR, S. A. et al. Promising anti-diabetes mellitus activity in rats of β -amyrin palmitate isolated from *Hemidesmus indicus* roots. **European Journal of Pharmacology**, v. 734, p. 77–82, jul. 2014.
- NALESNIK, M.; NIKOLIĆ, J. M.; BUĆMA, T. Adenosine Deaminase Isoenzymes in the Diagnosis and Monitoring of Rheumatoid Arthritis. **Journal of Medical Biochemistry**, v. 31, n. 3, p. 217–221, 1 jul. 2012.
- NAPETSCHNIG, J.; WU, H. Molecular Basis of NF- κ B Signaling. **Annual Review of Biophysics**, v. 42, n. 1, p. 443–468, 6 maio 2013.
- NARENDER, T. et al. Antihyperglycemic and antidyslipidemic agent from *Aegle marmelos*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 6, p. 1808–1811, mar. 2007.
- NARESH, G. et al. Glucose uptake stimulatory effect of 4-hydroxypipercolic acid by increased GLUT 4 translocation in skeletal muscle cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 17, p. 5648–5651, set. 2012.
- NARVÁEZ-MASTACHE, J. M. et al. Antihyperglycemic activity and chemical constituents of *Eysenhardtia platycarpa*. **Journal of natural products**, v. 69, n. 12, p. 1687–1691, 2006.
- NASCIMENTO, A. M. et al. Gastroprotective effect and structure of a rhamnogalacturonan from *Acmella oleracea*. **Phytochemistry**, v. 85, p. 137–142, jan. 2013.
- NAUSEEF, W. M. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence: Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. **Cellular Microbiology**, v. 16, n. 8, p. 1146–1155, ago. 2014.

NAZREEN, S. et al. New flavones with antidiabetic activity from *Callistemon lanceolatus* DC. **Fitoterapia**, v. 83, n. 8, p. 1623–1627, dez. 2012.

NETEA, M. G. et al. A guiding map for inflammation. **Nature Immunology**, v. 18, n. 8, p. 826–831, 19 jul. 2017.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629–661, 25 mar. 2016.

NEWTON, K.; DIXIT, V. M. Signaling in Innate Immunity and Inflammation. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 4, n. 3, p. a006049–a006049, 1 mar. 2012.

NGUYEN, K. H. et al. Nuciferine stimulates insulin secretion from beta cells-an in vitro comparison with glibenclamide. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 142, n. 2, p. 488–495, 13 jul. 2012.

NGUYEN, P. H. et al. New dammarane-type glucosides as potential activators of AMP-activated protein kinase (AMPK) from *Gynostemma pentaphyllum*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 21, p. 6254–6260, nov. 2011.

NGUYEN, P.-H. et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) activation by benzofurans and coumestans isolated from *Erythrina abyssinica*. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 4, p. 598–602, 23 abr. 2010.

NGUYEN, P.-H. et al. Insulin-Mimetic Selaginellins from *Selaginella tamariscina* with Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Inhibitory Activity. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 1, p. 34–42, 23 jan. 2015a.

NGUYEN, P.-H. et al. Selaginellin and biflavonoids as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from *Selaginella tamariscina* and their glucose uptake stimulatory effects. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 13, p. 3730–3737, jul. 2015b.

- NGUYEN, T. P. et al. New C₂₀-gibberellin diterpene from the leaves of *Schefflera sessiliflora* De P. V. **Natural Product Research**, v. 29, n. 15, p. 1432–1436, 3 ago. 2015c.
- NHIEM, N. X. et al. . ALPHA.-Glucosidase Inhibition Properties of Cucurbitane-Type Triterpene Glycosides from the Fruits of *Momordica charantia*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 58, n. 5, p. 720–724, 2010.
- NILE, S. H.; PARK, S. W. Antioxidant, α -glucosidase and xanthine oxidase inhibitory activity of bioactive compounds from maize (*Zea mays* L.). **Chemical Biology & Drug Design**, v. 83, n. 1, p. 119–125, jan. 2014.
- NOACK, M.; MIOSSEC, P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 6, p. 668–677, jun. 2014.
- NOIPHA, K. et al. Carbazoles and coumarins from *Clausena harmandiana* stimulate glucose uptake in L6 myotubes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 90, n. 3, p. e67–e71, dez. 2010.
- NOORSHAHIDA, A.; WONG, T. W.; CHOO, C. Y. Hypoglycemic effect of quassinoids from *Brucea javanica* (L.) Merr (Simaroubaceae) seeds. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 124, n. 3, p. 586–591, jul. 2009.
- NURUL ISLAM, M. et al. Potent α -glucosidase and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from *Artemisia capillaris*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 36, n. 5, p. 542–552, maio 2013.
- ODOBASIC, D. et al. Endogenous Myeloperoxidase Is a Mediator of Joint Inflammation and Damage in Experimental Arthritis: Endogenous MPO in Arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, v. 66, n. 4, p. 907–917, abr. 2014.
- OGAWA, A. et al. Pycnalin, a new α -glucosidase inhibitor from *Acer pycnanthum*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 59, n. 5, p. 672–675, 2011.

OH, W. K. et al. Diacylglycerol acyltransferase-inhibitory compounds from *Erythrina senegalensis*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 32, n. 1, p. 43–47, jan. 2009.

OHTA, M. et al. Two chalcones, 4-hydroxyderricin and xanthoangelol, stimulate GLUT4-dependent glucose uptake through the LKB1/AMP-activated protein kinase signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. **Nutrition Research**, v. 35, n. 7, p. 618–625, jul. 2015.

OJEWOLE, J. A. O.; ADEWOLE, S. O. Hypoglycaemic effect of mollic acid glucoside, a 1 α -hydroxycycloartenoid saponin extractive from *Combretum molle* R. Br. ex G. Don (Combretaceae) leaf, in rodents. **Journal of Natural Medicines**, v. 63, n. 2, p. 117–123, abr. 2009.

OKIN, D.; MEDZHITOV, R. Evolution of Inflammatory Diseases. **Current Biology**, v. 22, n. 17, p. R733–R740, set. 2012.

OLIVEIRA, F. C. S.; BARROS, R. F. M.; MOITA NETO, J. M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 12, n. 3, p. 282–301, set. 2010.

OMAR, R. et al. α -Glucosidase inhibitory hydrolyzable tannins from *Eugenia jambolana* seeds. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 8, p. 1505–1509, 24 ago. 2012.

O'NEIL, J. D.; AMMIT, A. J.; CLARK, A. R. MAPK p38 regulates inflammatory gene expression via tristetraprolin: Doing good by stealth. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 94, p. 6–9, jan. 2018.

OOI, K. L. et al. Cytotoxic, apoptotic and anti- α -glucosidase activities of 3,4-di-O-caffeoyl quinic acid, an antioxidant isolated from the polyphenolic-rich extract of *Elephantopus mollis* Kunth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 135, n. 3, p. 685–695, 1 jun. 2011.

ORHAN, N. et al. Identification of hypoglycaemic compounds from berries of *Juniperus oxycedrus* subsp. *oxycedrus* through bioactivity guided isolation technique. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 1, p. 110–118, jan. 2012.

OVALLE-MAGALLANES, B. et al. Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of phytopreparations and limonoids from *Swietenia humilis*. **Phytochemistry**, v. 110, p. 111–119, fev. 2015.

OZAKI, S.; OE, H.; KITAMURA, S. α -glucosidase inhibitor from Kothala-himbutu (*Salacia reticulata* WIGHT). **Journal of natural products**, v. 71, n. 6, p. 981–984, 2008.

PAL, P. B.; SINHA, K.; SIL, P. C. Mangiferin Attenuates Diabetic Nephropathy by Inhibiting Oxidative Stress Mediated Signaling Cascade, TNF α Related and Mitochondrial Dependent Apoptotic Pathways in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e107220, 18 set. 2014.

PAN, J.-T. et al. Four New Pentasaccharide Resin Glycosides from *Ipomoea cairica* with Strong α -Glucosidase Inhibitory Activity. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 6601–6610, 14 abr. 2015.

PARK, C. H.; TANAKA, T.; YOKOZAWA, T. Anti-diabetic action of 7-O-galloyl-d-sedoheptulose, a polyphenol from Corni Fructus, through ameliorating inflammation and inflammation-related oxidative stress in the pancreas of type 2 diabetics. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 36, n. 5, p. 723–732, 2013a.

PARK, C. H.; TANAKA, T.; YOKOZAWA, T. Evaluation of 7-O-galloyl-d-sedoheptulose, isolated from Corni Fructus, in the adipose tissue of type 2 diabetic db/db mice. **Fitoterapia**, v. 89, p. 131–142, set. 2013b.

PARK, H. G. et al. Licochalcone E has an antidiabetic effect. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 23, n. 7, p. 759–767, jul. 2012.

PARK, J.-H.; LEE, H.-S. Inhibitory Effects of Quinoline Isolated from *Ruta chalepensis* and Its Structurally Related Derivatives against α -Amylase or α -Glucosidase. **Journal of Applied Biological Chemistry**, v. 58, n. 1, p. 5–8, 31 mar. 2015.

PATEL, M. B.; MISHRA, S. M. Magnoflorine from *Tinospora cordifolia* stem inhibits α -glucosidase and is antiglycemic in rats. **Journal of Functional Foods**, v. 4, n. 1, p. 79–86, jan. 2012.

PATIL, S. B. et al. Insulinotropic and β -cell protective action of cuminaldehyde, cuminol and an inhibitor isolated from *Cuminum cyminum* in streptozotocin-induced diabetic rats. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 08, p. 1434–1443, out. 2013.

PATRIDGE, E. et al. An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 2, p. 204–207, fev. 2016.

PAUL, S. et al. Assessment of anti-inflammatory and anti-arthritic properties of *Acmella uliginosa* (Sw.) Cass. based on experiments in arthritic rat models and qualitative GC/MS analyses. **Journal of Intercultural Ethnopharmacology**, v. 5, n. 3, p. 257, 2016.

PAULRAJ, J.; GOVINDARAJAN, R.; PALPU, P. The Genus *Spilanthes* Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Pharmacological Properties: A Review. **Advances in Pharmacological Sciences**, v. 2013, p. 1–22, 2013.

PEREIRA, A. C. et al. Inhibition of α -glucosidase and hypoglycemic effect of stilbenes from the Amazonian plant *Deguelia rufescens* var. urucu (Ducke) AMG Azevedo (Leguminosae). **Planta Medica**, v. 78, n. 01, p. 36–38, 2012.

PEREIRA DOS SANTOS NASCIMENTO, M. V. et al. Inhibition of the NF- κ B and p38 MAPK pathways by scopoletin reduce the inflammation caused by carrageenan in the mouse model of pleurisy. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 38, n. 5, p. 344–352, out. 2016.

PÉREZ GUTIÉRREZ, R. M. et al. Hypoglycemic activity of constituents from *Astianthus viminalis* in normal and streptozotocin-induced diabetic mice. **Journal of Natural Medicines**, v. 63, n. 4, p. 393–401, out. 2009.

PFERSCHY-WENZIG, E.-M. et al. Identification of Isosilybin A from Milk Thistle Seeds as an Agonist of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 4, p. 842–847, 25 abr. 2014.

PHAM, A. T. et al. α -Glucosidase inhibition, 15-lipoxygenase inhibition, and brine shrimp toxicity of extracts and isolated compounds from *Terminalia macroptera* leaves. **Pharmaceutical Biology**, v. 52, n. 9, p. 1166–1169, set. 2014.

PHUWAPRAISIRISAN, P. et al. Phenylethyl cinnamides: a new series of alpha-glucosidase inhibitors from the leaves of *Aegle marmelos*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 18, p. 4956–4958, 15 set. 2008.

PONNUSAMY, S. et al. Gedunin and Azadiradione: Human Pancreatic Alpha-Amylase Inhibiting Limonoids from Neem (*Azadirachta indica*) as Anti-Diabetic Agents. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. e0140113, 15 out. 2015.

PRAME KUMAR, K.; NICHOLLS, A. J.; WONG, C. H. Y. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. **Cell and Tissue Research**, v. 371, n. 3, p. 551–565, mar. 2018.

QA'DAN, F. et al. Cinchonain Ib isolated from *Eriobotrya japonica* induces insulin secretion in vitro and in vivo. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 124, n. 2, p. 224–227, 15 jul. 2009.

QIAO, W. et al. Identification of trans-tiliroside as active principle with anti-hyperglycemic, anti-hyperlipidemic and antioxidant effects from *Potentilla chinensis*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 135, n. 2, p. 515–521, maio 2011.

QUANG, T. H. et al. Effect of triterpenes and triterpene saponins from the stem bark of *Kalopanax pictus* on the transactivational activities of three PPAR subtypes. **Carbohydrate Research**, v. 346, n. 16, p. 2567–2575, 29 nov. 2011.

RAMADHAN, R.; PHUWAPRAISIRISAN, P. Arylalkanones from *Horsfieldia macrobotrys* are Effective Antidiabetic Agents Achieved by α -Glucosidase Inhibition and Radical Scavenging. **Natural Product Communications**, v. 10, n. 2, p. 325–328, 2015a.

RAMADHAN, R.; PHUWAPRAISIRISAN, P. New arylalkanones from *Horsfieldia macrobotrys*, effective antidiabetic agents concomitantly

inhibiting α -glucosidase and free radicals. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 20, p. 4529–4533, out. 2015b.

RAMÍREZ-ESPINOSA, J. J. et al. Antihyperglycemic and sub-chronic antidiabetic actions of morolic and moronic acids, in vitro and in silico inhibition of 11 β -HSD 1. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 20, n. 7, p. 571–576, 15 maio 2013.

RANI, M. P. et al. Isolation and identification of α -glucosidase and protein glycation inhibitors from *Stereospermum colais*. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 173, n. 4, p. 946–956, jun. 2014.

RAO, T. S. et al. Comparative evaluation of arachidonic acid (AA)- and tetradecanoylphorbol acetate (TPA)-induced dermal inflammation. **Inflammation**, v. 17, n. 6, p. 723–741, dez. 1993.

RAO, Y. K. et al. Insulin-Mimetic Action of Rhoifolin and Cosmosiin Isolated from *Citrus grandis* (L.) Osbeck Leaves: Enhanced Adiponectin Secretion and Insulin Receptor Phosphorylation in 3T3-L1 Cells. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 1–9, 2011.

RAPHAEL, I. et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. **Cytokine**, v. 74, n. 1, p. 5–17, jul. 2015.

RATNASOORIYA, W. . et al. Diuretic activity of *Spilanthes acmella* flowers in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 91, n. 2–3, p. 317–320, abr. 2004.

RATNASOORIYA, W. D.; PIERIS, K. P. P. Attenuation of Persistent Pain and Hyperalgesia by *Spilanthus acmella* Flowers in Rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 43, n. 7, p. 614–619, jan. 2005.

RAWAT, P. et al. Synthesis and antihyperglycemic activity of phenolic C-glycosides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 1, p. 228–233, 1 jan. 2011.

REDDY, S. V. et al. Free radical scavenging, enzyme inhibitory constituents from antidiabetic Ayurvedic medicinal plant *Hydnocarpus*

wightiana Blume. **Phytotherapy Research**, v. 19, n. 4, p. 277–281, abr. 2005.

RENGASAMY, K. R. R. et al. Potential antiradical and alpha-glucosidase inhibitors from *Ecklonia maxima* (Osbeck) Papenfuss. **Food Chemistry**, v. 141, n. 2, p. 1412–1415, 15 nov. 2013.

RESURRECCION-MAGNO, M. H. C. et al. Antihyperglycaemic flavonoids from *Syzygium samarangense* (Blume) Merr. and Perry. **Phytotherapy Research**, v. 19, n. 3, p. 246–251, mar. 2005.

ROJO, L. E. et al. In vitro and in vivo anti-diabetic effects of anthocyanins from Maqui Berry (*Aristotelia chilensis*). **Food Chemistry**, v. 131, n. 2, p. 387–396, mar. 2012.

RUAN, C.-T. et al. Borapetoside C from *Tinospora crispa* improves insulin sensitivity in diabetic mice. **Phytomedicine**, v. 19, n. 8–9, p. 719–724, jun. 2012.

RUAN, C.-T. et al. Hypoglycemic action of borapetoside A from the plant *Tinospora crispa* in mice. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 20, n. 8–9, p. 667–675, 15 jun. 2013.

RYU, H. W. et al. α -Glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of prenylated xanthenes from *Garcinia mangostana*. **Phytochemistry**, v. 72, n. 17, p. 2148–2154, dez. 2011.

SABIO, G.; DAVIS, R. J. TNF and MAP kinase signalling pathways. **Seminars in Immunology**, v. 26, n. 3, p. 237–245, jun. 2014.

SALEEM, S. et al. Plants *Fagonia cretica* L. and *Hedera nepalensis* K. Koch contain natural compounds with potent dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitory activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 156, p. 26–32, 28 out. 2014.

SALEH, T. S.; CALIXTO, J. B.; MEDEIROS, Y. S. Anti-inflammatory effects of theophylline, cromolyn and salbutamol in a murine model of pleurisy. **British Journal of Pharmacology**, v. 118, n. 3, p. 811–819, jun. 1996.

SALIB, J. Y.; MICHAEL, H. N.; ESKANDE, E. F. Anti-diabetic properties of flavonoid compounds isolated from *Hyphaene thebaica* epicarp on alloxan induced diabetic rats. **Pharmacognosy Research**, v. 5, n. 1, p. 22–29, jan. 2013.

SALTOS, M. B. V. et al. Inhibitors of α -amylase and α -glucosidase from *Andromachia igniaria* Humb. & amp; Bonpl. **Phytochemistry Letters**, v. 14, p. 45–50, dez. 2015.

SASAKI, T. et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of lavandulyl flavonoids from roots of *Sophora flavescens*. **Planta Medica**, v. 80, n. 7, p. 557–560, maio 2014.

SAWANT, L. et al. Aldose reductase and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory active compounds from *Syzygium cumini* seeds. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 8, p. 1176–1182, 3 ago. 2015.

SCAPINI, P.; CASSATELLA, M. A. Social networking of human neutrophils within the immune system. **Blood**, v. 124, n. 5, p. 710–719, 31 jul. 2014.

SELLAMUTHU, P. S. et al. Antihyperglycemic Effect of Mangiferin in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. **Journal of Health Science**, v. 55, n. 2, p. 206–2014, 2009.

SELLAMUTHU, P. S. et al. Effect of mangiferin isolated from *Salacia chinensis* regulates the kidney carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 3, p. S1583–S1587, 2012.

SEMALTY, A. et al. Isolation and Hypoglycemic Activity of a Novel Pongamia flavonylflavonol from *Pongamia pinnata* Pods. **International Journal of Pharmacology**, v. 8, n. 4, p. 265–270, 2012.

SEO, K.-H. et al. Anti-hyperglycemic activity of polyphenols isolated from barnyard millet (*Echinochloa utilis* L.) and their role inhibiting α -glucosidase. **Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry**, v. 58, n. 4, p. 571–579, ago. 2015.

SERRA-BARCELONA, C. et al. *Smallanthus macroscyphus*: A new source of antidiabetic compounds. **Chemico-Biological Interactions**, v. 209, p. 35–47, fev. 2014.

SEZIK, E. et al. Hypoglycaemic activity of *Gentiana olivieri* and isolation of the active constituent through bioassay- directed fractionation techniques. **Life Sciences**, v. 76, n. 11, p. 1223–1238, jan. 2005.

SHAH, S. et al. Regenerative potential of pancreata in alloxan induced diabetic mice by 4-Hydroxyisoleucine, comparison with pioglitazone. **International Journal of Integrative Biology**, v. 5, n. 3, p. 136, 2009.

SHALABY, N. M. M. et al. Preliminary in vitro and in vivo evaluation of antidiabetic activity of *Ducrosia anethifolia* Boiss. and its linear furanocoumarins. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 480545, 2014.

SHANG, N. et al. Adipogenic constituents from the bark of *Larix laricina* du Roi (K. Koch; Pinaceae), an important medicinal plant used traditionally by the Cree of Eeyou Istchee (Quebec, Canada) for the treatment of type 2 diabetes symptoms. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 141, n. 3, p. 1051–1057, 14 jun. 2012.

SHARMA, B. et al. Effects of guggulsterone isolated from *Commiphora mukul* in high fat diet induced diabetic rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 47, n. 10, p. 2631–2639, out. 2009.

SHARMA, K. R. et al. Potent Insulin Secretagogue from *Scoparia dulcis* Linn of Nepalese Origin: Potent Insulin Secretagogue from *Scoparia dulcis* Linn. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 10, p. 1672–1675, out. 2015.

SHARMA, S. B.; GUPTA, R. Drug development from natural resource: a systematic approach. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 15, n. 1, p. 52–57, 2015.

SHELIYA, M. A. et al. Inhibition of α -glucosidase by new prenylated flavonoids from *Euphorbia hirta* L. herb. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 176, p. 1–8, dez. 2015.

SHEN, S.-C.; CHANG, W.-C. Hypotriglyceridemic and hypoglycemic effects of vescalagin from Pink wax apple [*Syzygium samarangense* (Blume) Merrill and Perry cv. Pink] in high-fructose diet-induced diabetic rats. **Food Chemistry**, v. 136, n. 2, p. 858–863, jan. 2013.

SHIEH, J.-P. et al. Plasma Glucose Lowering Mechanisms of Catalpol, an Active Principle from Roots of *Rehmannia glutinosa*, in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 8, p. 3747–3753, 27 abr. 2011.

SHIROSAKI, M. et al. Peach leaf contains multiflorin A as a potent inhibitor of glucose absorption in the small intestine in mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 35, n. 8, p. 1264–1268, 2012.

SHUKLA, N. et al. Tectone, a New Antihyperglycemic Anthraquinone from *Tectona grandis* Leaves. **Natural Product Communications**, v. 5, n. 3, p. 427–430, 2010.

SHYNI, G. L. et al. Chebulagic acid from *Terminalia chebula* enhances insulin mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes via PPAR γ signaling pathway: *Terminalia chebula* Enhances Insulin-mediated Glucose Uptake. **BioFactors**, v. 40, n. 6, p. 646–657, nov. 2014.

SIDDIQUI, B. S. et al. Two new compounds from the aerial parts of *Bergenia himalaica* Boriss and their anti-hyperglycemic effect in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 152, n. 3, p. 561–567, 28 mar. 2014.

SILVA, G. A. DOS R. E; SANTOS, J. U. M. DOS. *Acmella marajoensis* G.A.R. Silva & J.U.M. Santos: uma nova espécie de Asteraceae para a Amazônia brasileira. **Acta Amazonica**, v. 41, n. 2, p. 191–194, 2011.

SILVEIRA, N. et al. A New Alkamide with an Endoperoxide Structure from *Acmella ciliata* (Asteraceae) and Its in Vitro Antiplasmodial Activity. **Molecules**, v. 21, n. 6, p. 765, 11 jun. 2016.

SINGH, A. et al. Anti-diabetic and anti-oxidative effects of 4-hydroxypipercolic acid in C57BL/KsJ-db/db mice. **Human and Experimental Toxicology**, v. 31, n. 1, p. 57–65, 1 jan. 2012.

SINGH, P. P.; JHA, S.; IRCHHAIYA, R. Antidiabetic and antioxidant activity of hydroxycinnamic acids from *Calamintha officinalis* Moench. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 8, p. 1717–1721, ago. 2012.

SINGH, S. et al. Antidiabetic potential of triterpenoid saponin isolated from *Primula denticulate*. **Pharmaceutical Biology**, v. 52, n. 6, p. 750–755, jun. 2014.

SIVAJOTHI, V.; DAKAPPA, S. S. In vitro and in silico antidiabetic activity of pyran ester derivative isolated from *Tragia cannabina*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, p. S455–S459, maio 2014.

SIVAJOTHI, V.; SHRUTHI, S. In vitro and in silico anti-diabetic activity of phthalic acid isolated from *Phyllanthus rheedii*. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 4, n. 6, p. 889–892, 2013.

SOEHNLEIN, O. et al. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 4, p. 248–261, 13 mar. 2017.

SOHN, E. J. et al. Effects of magnolol (5,5'-diallyl-2,2'-dihydroxybiphenyl) on diabetic nephropathy in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. **Life Sciences**, v. 80, n. 5, p. 468–475, jan. 2007.

SON, D. et al. Anti-Diabetic and Hepato-Renal Protective Effects of Ziyuglycoside II Methyl Ester in Type 2 Diabetic Mice. **Nutrients**, v. 7, n. 7, p. 5469–5483, 7 jul. 2015.

SONAWANE, R. D. et al. Amelioration of STZ-induced type 1 diabetic nephropathy by aqueous extract of *Enicostemma littorale* Blume and swertiamarin in rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 340, n. 1–2, p. 1–6, jul. 2010.

SRISURICHAN, S.; PORNPAKAKUL, S. Triterpenoids from the seedpods of *Holarrhena curtisii* King and Gamble. **Phytochemistry Letters**, v. 12, p. 282–286, jun. 2015.

SRIYATEP, T. et al. Bioactive Prenylated Xanthenes from the Young Fruits and Flowers of *Garcinia cowa*. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 2, p. 265–271, 27 fev. 2015.

STEINMANN, D. et al. Bioguided isolation of (9Z)-octadec-9-enoic acid from *Phellodendron amurense* Rupr. and identification of fatty acids as PTP1B inhibitors. **Planta Medica**, v. 78, n. 3, p. 219–224, fev. 2012.

STOW, J. L.; MURRAY, R. Z. Intracellular trafficking and secretion of inflammatory cytokines. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 24, n. 3, p. 227–239, jun. 2013.

SUBASH BABU, P.; PRABUSEENIVASAN, S.; IGNACIMUTHU, S. Cinnamaldehyde--a potential antidiabetic agent. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 14, n. 1, p. 15–22, jan. 2007.

SUBASH-BABU, P. et al. Partial regeneration of β -cells in the islets of Langerhans by Nymphayol a sterol isolated from *Nymphaea stellata* (Willd.) flowers. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 7, p. 2864–2870, abr. 2009.

SUJA, S. R.; RAJASEKHARAN, S.; PUSHPANGADAN, P. Antihepatotoxic Activity of *Spilanthes ciliata*. **Pharmaceutical Biology**, v. 41, n. 7, p. 536–541, jan. 2003.

SUJATHA, S. et al. Biological evaluation of (3 β)-STIGMAST-5-EN-3-OL as potent anti-diabetic agent in regulating glucose transport using in vitro model. **International Journal of Diabetes Mellitus**, v. 2, n. 2, p. 101–109, ago. 2010.

SUKITO, A.; TACHIBANA, S. Potent alpha-glucosidase inhibitors isolated from *Ginko biloba* leaves. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 17, n. 11, p. 1170–1178, 2014.

SUNDARAM CHINNA KRISHNAN, S.; PILLAI SUBRAMANIAN, I.; PILLAI SUBRAMANIAN, S. Isolation, characterization of syringin, phenylpropanoid glycoside from *Musa paradisiaca* tepal extract and evaluation of its antidiabetic effect in streptozotocin-induced diabetic

rats. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, v. 4, n. 2, p. 105–111, abr. 2014.

SUNDARAM, R. et al. Effect of iridoid glucoside on streptozotocin induced diabetic rats and its role in regulating carbohydrate metabolic enzymes. **European Journal of Pharmacology**, v. 674, n. 2–3, p. 460–467, jan. 2012a.

SUNDARAM, R. et al. Antihyperglycemic effect of iridoid glucoside, isolated from the leaves of *Vitex negundo* in streptozotocin-induced diabetic rats with special reference to glycoprotein components. **Phytomedicine**, v. 19, n. 3–4, p. 211–216, fev. 2012b.

SUNIL, C. et al. Antidiabetic effect of plumbagin isolated from *Plumbago zeylanica* L. root and its effect on GLUT4 translocation in streptozotocin-induced diabetic rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 12, p. 4356–4363, dez. 2012.

SUZUKI, Y. A. et al. Triterpene Glycosides of *Siraitia grosvenori* Inhibit Rat Intestinal Maltase and Suppress the Rise in Blood Glucose Level after a Single Oral Administration of Maltose in Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 8, p. 2941–2946, abr. 2005.

TAKAHASHI, T.; MIYAZAWA, M. Potent α -glucosidase inhibitors from safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed. **Phytotherapy research**, v. 26, n. 5, p. 722–726, maio 2012.

TAMRAKAR, A. K. et al. Identification of pongamol and karanjin as lead compounds with antihyperglycemic activity from *Pongamia pinnata* fruits. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 118, n. 3, p. 435–439, 13 ago. 2008.

TAMRAKAR, A. K. et al. Pongamol from *Pongamia pinnata* stimulates glucose uptake by increasing surface GLUT4 level in skeletal muscle cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 339, n. 1–2, p. 98–104, jun. 2011.

TAN, C. et al. Yeast α -Glucosidase Inhibitory Phenolic Compounds Isolated from *Gynura medica* Leaf. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 2, p. 2551–2558, 28 jan. 2013.

TAN, M.-J. et al. Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. **Chemistry & Biology**, v. 15, n. 3, p. 263–273, mar. 2008.

TANAKA, M. et al. Identification of five phytosterols from *Aloe vera* gel as anti-diabetic compounds. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 7, p. 1418–1422, 2006.

THAO, N. P. et al. Rat intestinal sucrase inhibition of constituents from the roots of *Rosa rugosa* Thunb. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 4, p. 1192–1196, 15 fev. 2014a.

THAO, N. P. et al. Triterpenoid saponins from the roots of *Rosa rugosa* Thunb. as rat intestinal sucrase inhibitors. **Archives of Pharmacal Research**, v. 37, n. 10, p. 1280–1285, out. 2014b.

TIAN, L.-Y. et al. Anti-diabetic effect of methylswertianin and bellidifolin from *Swertia punicea* Hemsl. and its potential mechanism. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 17, n. 7, p. 533–539, jun. 2010.

TILBORGHS, S. et al. The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 120, p. 141–150, dez. 2017.

TIONG, S. H. et al. Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. **Molecules**, v. 18, n. 8, p. 9770–9784, 2013.

TIONG, S. H. et al. Vindogentianine, a hypoglycemic alkaloid from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (Apocynaceae). **Fitoterapia**, v. 102, p. 182–188, abr. 2015.

TIWARI, A. K. et al. Oleanolic acid-an [alpha]-Glucosidase inhibitory and antihyperglycemic active compound from the fruits of *Sonneratia caseolaris*. **Journal of Medicinal and Aromatic Plants**, v. 1, n. 1, p. 19, 2010.

TOH, Z. S. et al. Phenolic group on A-ring is key for dracoflavan B as a selective noncompetitive inhibitor of α -amylase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 24, p. 7641–7649, dez. 2015.

TRAN, H. H. T. et al. Inhibitors of α -glucosidase and α -amylase from *Cyperus rotundus*. **Pharmaceutical Biology**, v. 52, n. 1, p. 74–77, jan. 2014.

TUNDIS, R. et al. Inhibitory effects on the digestive enzyme α -amylase of three *Salsola* species (Chenopodiaceae) in vitro. **Die Pharmazie**, v. 62, n. 6, p. 473–475, 2007.

TURNER, L. W. et al. Ambulatory Treatment of Type 2 Diabetes in the U.S., 1997-2012. **Diabetes Care**, v. 37, n. 4, p. 985–992, 1 abr. 2014.

UDDIN, G. et al. Pistagremic acid, a glucosidase inhibitor from *Pistacia integerrima*. **Fitoterapia**, v. 83, n. 8, p. 1648–1652, dez. 2012.

VAHEDI, G. et al. Helper T-cell identity and evolution of differential transcriptomes and epigenomes. **Immunological Reviews**, v. 252, n. 1, p. 24–40, mar. 2013.

VAN MEER, P. J. K.; GRAHAM, M. L.; SCHUURMAN, H.-J. The safety, efficacy and regulatory triangle in drug development: Impact for animal models and the use of animals. **European Journal of Pharmacology**, v. 759, p. 3–13, jul. 2015.

VO, Q. H. et al. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory constituents from the aerial parts of *Tradescantia spathacea* Sw. **Fitoterapia**, v. 103, p. 113–121, jun. 2015.

VULPI, T. S.; MORAIS, C. P. M.; TRINDADE, A. P. F.; LIMA, M. C. H. P.; VELOZO, L. S. M.; KAPLAN, M. A. C. Análise do Óleo Essencial dos Diferentes Órgãos de *Acmella ciliata* Kunth. (Asteraceae). **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, n. 2. p. 1128-1130, 2007.

WAN, C. et al. Maplexins, new α -glucosidase inhibitors from red maple (*Acer rubrum*) stems. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 1, p. 597–600, jan. 2012a.

WAN, C. et al. Antioxidant and α -glucosidase inhibitory phenolics isolated from highbush blueberry flowers. **Food Chemistry**, v. 135, n. 3, p. 1929–1937, dez. 2012b.

WANG, F. et al. A Pair of Windmill-Shaped Enantiomers from *Lindera aggregata* with Activity toward Improvement of Insulin Sensitivity. **Organic Letters**, v. 12, n. 14, p. 3196–3199, 16 jul. 2010.

WANG, H.; DU, Y.-J.; SONG, H.-C. α -Glucosidase and α -amylase inhibitory activities of guava leaves. **Food Chemistry**, v. 123, n. 1, p. 6–13, nov. 2010.

WANG, J.; ARASE, H. Regulation of immune responses by neutrophils: Regulation of immune responses by neutrophils. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1319, n. 1, p. 66–81, jun. 2014.

WANG, L. et al. Vomifoliol 9-O- α -arabinofuranosyl (1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside from the leaves of *Diospyros kaki* stimulates the glucose uptake in HepG2 and 3T3-L1 cells. **Carbohydrate Research**, v. 346, n. 10, p. 1212–1216, 15 jul. 2011.

WANG, Y. et al. Antidiabetic and antioxidant effects and phytochemicals of mulberry fruit (*Morus alba* L.) polyphenol enhanced extract. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, p. e71144, 2013.

WATANABE, A. et al. Aculeatin, a coumarin derived from *Toddalia asiatica* (L.) Lam., enhances differentiation and lipolysis of 3T3-L1 adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 453, n. 4, p. 787–792, 31 out. 2014.

WEBB, D. R. Animal models of human disease: Inflammation. **Biochemical Pharmacology**, v. 87, n. 1, p. 121–130, jan. 2014.

WELIHINDA, A. A. et al. The adenosine metabolite inosine is a functional agonist of the adenosine A2A receptor with a unique signaling bias. **Cellular Signalling**, v. 28, n. 6, p. 552–560, jun. 2016.

WEN, Q. et al. Lyoniresinol 3 α -O- β -D-glucopyranoside-mediated hypoglycaemia and its influence on apoptosis-regulatory protein expression in the injured kidneys of streptozotocin-induced mice. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e81772, 2013.

WIKUL, A. et al. (+)-Pinoresinol is a putative hypoglycemic agent in defatted sesame (*Sesamum indicum*) seeds though inhibiting α -

glucosidase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 16, p. 5215–5217, 15 ago. 2012.

WONGSAWATKUL, O. et al. Vasorelaxant and Antioxidant Activities of *Spilanthes acmella* Murr. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 9, n. 12, p. 2724–2744, 18 dez. 2008.

WU, J. et al. A new lignan with hypoglycemic activity from *Tadehagi triquetrum*. **Natural Product Research**, v. 29, n. 18, p. 1723–1727, 17 set. 2015.

WU, L. et al. Anti-inflammatory Effect of Spilanthol from *Spilanthes acmella* on Murine Macrophage by Down-Regulating LPS-Induced Inflammatory Mediators. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 7, p. 2341–2349, abr. 2008.

WYNN, T. A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 5, p. 271–282, 17 abr. 2015.

XU, A. et al. Selective elevation of adiponectin production by the natural compounds derived from a medicinal herb alleviates insulin resistance and glucose intolerance in obese mice. **Endocrinology**, v. 150, n. 2, p. 625–633, fev. 2009.

XU, D. et al. Inhibitory Activities of Caffeoylquinic Acid Derivatives from *Ilex kudingcha* C.J. Tseng on α -Glucosidase from *Saccharomyces cerevisiae*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 14, p. 3694–3703, 15 abr. 2015a.

XU, F. et al. RP-HPLC Characterization of Lupenone and β -Sitosterol in Rhizoma Musae and Evaluation of the Anti-Diabetic Activity of Lupenone in Diabetic Sprague-Dawley Rats. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 14114–14127, 9 set. 2014.

XU, R. et al. New Pregnane Glycosides from *Gymnema sylvestre*. **Molecules**, v. 20, n. 2, p. 3050–3066, 12 fev. 2015b.

YAGO, T. et al. Multi-Inhibitory Effects of A_{2A} Adenosine Receptor Signaling on Neutrophil Adhesion Under Flow. **The Journal of Immunology**, v. 195, n. 8, p. 3880–3889, 15 out. 2015.

YAMAMOTO, N. et al. Cardamonin Stimulates Glucose Uptake through Translocation of Glucose Transporter-4 in L6 Myotubes: Cardamonin-stimulated Glucose Uptake And GLUT4 Translocation. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 8, p. 1218–1224, ago. 2011.

YAN, R.-Y. et al. α -Glucosidase-inhibitory iminosugars from the leaves of *Suregada glomerulata*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 21, p. 6796–6803, nov. 2013.

YANG, J. et al. Sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitors from *Sophora flavescens*. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 3, p. 1265–1271, mar. 2015a.

YANG, M. H. et al. Constituents from *Terminalia* species increase PPAR α and PPAR γ levels and stimulate glucose uptake without enhancing adipocyte differentiation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 149, n. 2, p. 490–498, 16 set. 2013.

YANG, S. et al. Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B by lignans from *Myristica fragrans*. **Phytotherapy research**, v. 20, n. 8, p. 680–682, ago. 2006.

YANG, T.-C. et al. Alkaloids from *Coptis chinensis* root promote glucose uptake in C2C12 myotubes. **Fitoterapia**, v. 93, p. 239–244, mar. 2014a.

YANG, Y. et al. Functional Roles of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Macrophage-Mediated Inflammatory Responses. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. 1–13, 2014b.

YANG, Y. et al. Rapid Identification of α -Glucosidase Inhibitors from *Phlomis tuberosa* by Sepbox Chromatography and Thin-Layer Chromatography Bioautography. **PLoS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0116922, 6 fev. 2015b.

YAO, Y. et al. A Determination of Potential α -Glucosidase Inhibitors from Azuki Beans (*Vigna angularis*). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 12, p. 6445–6451, 28 set. 2011.

YOKOI, H. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands isolated from adlay seed (*Coix lacryma-jobi* L. var. ma-yuen

STAPF.). **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, n. 4, p. 735–740, abr. 2009.

YOSHINARI, O.; SATO, H.; IGARASHI, K. Anti-diabetic Effects of Pumpkin and its Components, Trigonelline and Nicotinic Acid, on Goto-Kakizaki Rats. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 73, n. 5, p. 1033–1041, 5 jul. 2009.

YOUSOF ALI, M.; JUNG, H. A.; CHOI, J. S. Anti-diabetic and anti-Alzheimer's disease activities of *Angelica decursiva*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 38, n. 12, p. 2216–2227, dez. 2015.

YU, M.-H. et al. Triterpenoids and α -glucosidase inhibitory constituents from *Salacia hainanensis*. **Fitoterapia**, v. 98, p. 143–148, out. 2014.

YUAN, T. et al. New maplexins F–I and phenolic glycosides from red maple (*Acer rubrum*) bark. **Tetrahedron**, v. 68, n. 4, p. 959–964, jan. 2012a.

YUAN, T. et al. Antidiabetic Ellagitannins from Pomegranate Flowers: Inhibition of α -Glucosidase and Lipogenic Gene Expression. **Organic Letters**, v. 14, n. 20, p. 5358–5361, 19 out. 2012b.

YUAN, T. et al. New Phenolics from the Flowers of *Punica granatum* and Their In Vitro α -Glucosidase Inhibitory Activities. **Planta Medica**, v. 74, p. 1674–1679, 2013.

YUE, Y.-D. et al. Xanthone Glycosides from *Swertia bimaculata* with α -Glucosidase Inhibitory Activity. **Planta Medica**, v. 80, n. 06, p. 502–508, 31 mar. 2014.

ZACCARDI, F. et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. **Postgraduate Medical Journal**, v. 92, n. 1084, p. 63–69, fev. 2016.

ZANATTA, L. et al. Insulinomimetic effect of kaempferol 3-neohesperidoside on the rat soleus muscle. **Journal of natural products**, v. 71, n. 4, p. 532–535, 2008.

ZENG, K. et al. New compounds from acid hydrolyzed products of the fruits of *Momordica charantia* L. and their inhibitory activity against

protein tyrosine phosphatas 1B. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 81, p. 176–180, jun. 2014.

ZHANG, H. et al. New type of anti-diabetic compounds from the processed leaves of *Hydrangea macrophylla* var. thunbergii (Hydrangeae Dulcis Folium). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 17, p. 4972–4976, set. 2007.

ZHANG, H.; WU, L.-M.; WU, J. Cross-Talk between Apolipoprotein E and Cytokines. **Mediators of Inflammation**, v. 2011, p. 1–10, 2011.

ZHANG, L. et al. New Gallotannin and other Phytochemicals from Sycamore Maple (*Acer pseudoplatanus*) Leaves. **Natural Product Communications**, v. 10, n. 11, p. 1977–1980, 8 jul. 2015a.

ZHANG, M. et al. In vivo hypoglycemic effects of phenolics from the root bark of *Morus alba*. **Fitoterapia**, v. 80, n. 8, p. 475–477, dez. 2009.

ZHANG, S.; LI, X.-Z. Inhibition of α -glucosidase by polysaccharides from the fruit hull of *Camellia oleifera* Abel. **Carbohydrate Polymers**, v. 115, p. 38–43, jan. 2015.

ZHANG, X.-S. et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory effect by dammarane-type triterpenes from hydrolyzate of total *Gynostemma pentaphyllum* saponins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 1, p. 297–300, 1 jan. 2013.

ZHANG, Y. et al. Hypoglycemic activity evaluation and chemical study on hollyhock flowers. **Fitoterapia**, v. 102, p. 7–14, abr. 2015b.

ZHANG, Y.-L. et al. Geranylated 2-arylbenzofurans from *Morus alba* var. tatarica and their α -glucosidase and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activities. **Fitoterapia**, v. 92, p. 116–126, jan. 2014.

ZHANG, Y.-L. et al. Four New Flavonoids with α -Glucosidase Inhibitory Activities from *Morus alba* var. tatarica. **Chemistry & biodiversity**, v. 12, n. 11, p. 1768–1776, 2015c.

ZHAO, D.-G. et al. Coumarins with α -glucosidase and α -amylase inhibitory activities from the flower of *Edgeworthia gardneri*. **Fitoterapia**, v. 107, p. 122–127, dez. 2015.

ZHAO, G. et al. Three new sesquiterpenes from *Tithonia diversifolia* and their anti-hyperglycemic activity. **Fitoterapia**, v. 83, n. 8, p. 1590–1597, dez. 2012.

ZHENG, H.-H. et al. Xanthones from *Swertia mussotii* as Multitarget-Directed Antidiabetic Agents. **ChemMedChem**, v. 9, n. 7, p. 1374–1377, jul. 2014.

ZHENG, X. et al. Anti-diabetes Constituents in Leaves of *Smallanthus sonchifolius*. **Natural Product Communications**, v. 5, n. 1, p. 95–98, 2010.

ZHENG, X.-M. et al. Plantadeptrate A, a Tricyclic Monoterpene Zwitterionic Guanidium, and Related Derivatives from the Seeds of *Plantago depressa*. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 11, p. 2822–2826, 25 nov. 2015.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88–98, 8 dez. 2017.

ZHOU, H. et al. Screening and Determination for Potential α -Glucosidase Inhibitors from Leaves of *Acanthopanax senticosus* Harms by Using UF-LC/MS and ESI-MSn: Screening and Determination of α -Glucosidase Inhibitors by MS. **Phytochemical Analysis**, v. 23, n. 4, p. 315–323, jul. 2012.

ZHU, A. et al. Sputum myeloperoxidase in chronic obstructive pulmonary disease. **European Journal of Medical Research**, v. 19, n. 1, p. 12, 2014.

ZHU, F. et al. Clustered patterns of species origins of nature-derived drugs and clues for future bioprospecting. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 31, p. 12943–12948, 2 ago. 2011.

ZHU, K. N. et al. Two triterpenoids from *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinsk (Juglandaceae) promote glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes: The relationship to AMPK activation. **Phytomedicine**, v. 22, n. 9, p. 837–846, ago. 2015.

ANEXO A. Protocolos de Pesquisa Aprovado pelo Comitê de Ética

ANEXO I

Protocolo de aprovação na comissão de ética no uso de animais (CEUA/UFSC)
(PP00757)

PP00757

Título

Metodologias utilizadas no laboratório de pesquisa em Imunologia para ensaios in vivo

Data de Entrada

24/04/2012

Resultado:

Aprovado

Data/Prazo

01/06/2012

Considerações

Ofício nº 44/CEUA/PRPE/2011

Do: Presidência da Comissão de Ética no Uso de Animais-CEUA

Ao(s): Prof(a) Dr(a) Tânia Silvia Fróde, Departamento de Análises Clínicas - CCS

Prezado(a) Professor(a),

Em relação ao protocolo de pesquisa sob sua responsabilidade a CEUA deliberou o seguinte:

A CEUA solicita a alteração do método de punção retro-orbital. Esta via não é adequada para injeção intravenosa de substâncias, mesmo sob anestesia. A aprovação do protocolo está condicionada a implementação de outra via para administração intravenosa, de baixo dano tecidual. Verificar na página da CEUA um método adequado e comunique qual será implementado.

Os procedimentos elencados no parecer final estão credenciados para uso no seu laboratório pelo período de quatro anos. Qualquer alteração destes, ou inclusão de novos, deverão ser apreciados pela CEUA-UFSC novamente.

Este credenciamento é válido para a utilização das espécies animais: cinco mil seiscentos e dezesseis camundongos (*Mus musculus*).

Procedência do animal: Biotério Central da UFSC.

Por ocasião do término deste período de credenciamento, DEVERÁ SER APRESENTADO RELATÓRIO detalhado relacionando o uso de animais com estes procedimentos aos resultados obtidos, conforme formulário ON LINE CEUA.

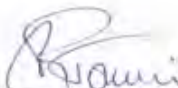
Atenciosamente,

Relatório Final previsto para (90 dias após término da vigência do protocolo ou no momento da apresentação de um novo protocolo)

Data 05/09/2016

Data 05/06/2012

Parecer(es):



Prof. Assoc. Carlos Rogério Tonussi, D.Sc.
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – PRPE – UFSC
PRESIDENTE



Comissão de Ética no
Uso de Animais



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Estudo farmacológico de produtos naturais (família Asteraceae), com potencial atividade anti-inflamatória utilizando-se modelos experimentais, em camundongos.", protocolada sob o CEUA nº 4720140616, sob a responsabilidade de **Tânia Silvia Fróde e equipe; Yeo Jim Kinoshita; Antônio Munhoz; Geison Vicente; Julia Salvan da Rosa; Silvana Vigil de Melo** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina (CEUA/UFSC) na reunião de 06/12/2016.

We certify that the proposal "Pharmacological study of natural and/or synthetic products, drugs with potential anti-inflammatory activities using a murine experimental models", utilizing 4140 Isogenics mice (4140 females), protocol number CEUA 4720140616, under the responsibility of **Tânia Silvia Fróde and team; Yeo Jim Kinoshita; Antônio Munhoz; Geison Vicente; Julia Salvan da Rosa; Silvana Vigil de Melo** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Santa Catarina (CEUA/UFSC) in the meeting of 12/06/2016.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **08/2016** a **08/2020**

Área: **Farmacologia**

Origem: **CCS - B10014 Laboratório de pesquisa em Imunologia**

Espécie: **Camundongos isogênicos**

sexo: **Fêmeas**

idade: **1 a 1 meses**

N: **4140**

Linhagem: **camundongos/mus musculus/mammalia**

Peso: **20 a 22 g**

Resumo: O modelo de pleurisia e da bolsa de ar induzidos pelo agente flogístico carragenina mimetizam a asma e a artrite, respectivamente que ocorre em humanos (SALEH et al., 1996; SEDGWICK et al., 1986; ROMANO et al., 1997).

Os objetivos do laboratório são avaliar as propriedades anti-inflamatória de produtos naturais e/ou sintéticos, fármacos ou drogas utilizando-se dois modelos experimentais de inflamação: pleurisia e bolsa de ar (air pouch). Os seguintes parâmetros inflamatórios serão avaliados: migração dos leucócitos e a exsudação, resposta imune Th1/Th2 e Th7 dosando as concentrações de interleucinas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interferon-gama (IFN-gama), expressão do RNAm para IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF-alfa, IFN-gama e óxido nítrico sintase induzida (iNOS), análise da via de sinalização do fator de transcrição nuclear NF-kappa B (NF-kappa B, análise da ativação da cascata de sinalização intracelular ativadas por mitógeno (MAPKs: p38, ERK e JNK), expressão do receptor toll like -4 (TLR4) e apoptose celular, através da avaliação da expressão da fosfatidilserina, teste de toxicidade aguda de extrato bruto de plantas.

Métodos: Para os dois modelos experimentais vamos utilizar o total de 5.875 animais pelo período de 4 anos. Nestes dois modelos experimentais serão utilizados camundongos albinos Swiss com um mês de idade (20 g).


A pleurisia será induzida segundo metodologia descrita por SALEH et al., 1996 e o modelo da bolsa de ar segundo Vigil et al., 2007. Os lavados das cavidades pleural (pleurisia) e bolsa de ar (air pouch), bem como os pulmões (pleurisia) e o tecido da bolsa de ar (bolsa de ar) serão coletados para análise dos mediadores pró-inflamatórios, bem como de enzimas que participam da resposta inflamatória. Os leucócitos serão mensurados por equipamento automatizado, as concentrações de azul de Evans e enzimas por técnicas colorimétricas, as citocinas, apoptose e o TLR4 por citometria de fluxo (CBA), a expressão do RNAm por RT-PCR, NF-kappa B e MAPK por ELISA. O teste de toxicidade aguda será realizado nos animais administrando diferentes doses do extrato bruto e observando o comportamento dos animais por 14 dias

Para a análise estatística dos resultados (animais tratados com agente flogístico x animais tratados com planta será utilizado o teste paramétrico ANOVA complementado, pelo teste de Dunnett ou teste t de Student (paramétrico). Para todas as análises valores de $p < 0,05$ serão considerados significativos.

Local do experimento: Laboratório de pesquisa em Imunologia, Universidade Federal de Santa Catarina Centro de Ciências da Saúde Bloco H, quarto andar fone: 37212211, email: tania.frode@ufsc.br


Florianópolis, 06 de dezembro de 2016

ANEXO B. Artigo publicado: “Isolated Compounds from Natural Products with Potential Antidiabetic Activity – A Systematic Review



SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

Isolated Compounds from Natural Products with Potential Antidiabetic Activity - A Systematic Review



Antonio C.M. Munhoz and Tânia S. Fröde*

Graduate Pharmacy Program, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil

Abstract: *Background:* Worldwide, Type 2 diabetes has become a growing health problem. While many research articles in the field of ethnopharmacology have focused on the antidiabetic properties of medicinal plant species, insufficient evidence remains regarding their therapeutic use. Studies using both *in vitro* and *in vivo* models are necessary to evaluate various medicinal plants species, used in folk medicine, by using scientific criteria.

Methods: This review focuses on isolated compounds from medicinal plant species that have reported antidiabetic activity in diabetes models. Searches using MEDLINE/PUBMED and SCOPUS databases were conducted to find articles in English on compounds isolated from plant species that have been tested using *in vivo* and/or *in vitro* diabetes models and published between 01/01/2005 and 12/31/2015.

Results: The majority of studies involved *in vitro* assays that used the analysis of enzymes and receptors to investigate the antidiabetic mechanisms of active compounds at the molecular level. Compounds that have been reported to have important anti-diabetic activity with defined mechanisms were identified, including quercetin, oleoanolic acid, kaempferol, ursolic acid, rutin, β -sitosterol, and mangiferin.

Conclusion: This review contributes to the field of ethnopharmacology and should impact the design of new strategies in the search of novel compounds for the treatment of diabetic conditions.

Keywords: Antidiabetic activity, isolated compounds, *in vivo* and *in vitro* studies, plants, systematic review, natural products.

ARTICLE HISTORY

Received: January 25, 2017
 Revised: March 29, 2017
 Accepted: April 24, 2017

DOI:
[10.21767/1573-8996/36687030312067](https://doi.org/10.21767/1573-8996/36687030312067)

© Bentham Science Publishers. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (CC BY-NC), which permits unrestricted use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited.

ANEXO C. Artigo Submetido: Effect of *Acmella ciliata* (H.B.K) Cass. (Jambu), a Brazilian spice, upon inflammatory process induced by carrageenan, in mice.

Elsevier Editorial System(tm) for Food

Chemistry

Manuscript Draft

Manuscript Number: FOODCHEM-D-18-06212

Title: Effect of *Acmella ciliata* (H.B.K) Cass. (Jambu), a Brazilian spice, upon inflammatory process induced by carrageenan, in mice

Article Type: Research Article (max 7,500 words)

Keywords: *Acmella ciliata*, Alkamides, Anti-inflammatory effect, Cytokines, myeloperoxidase, adenosine-deaminase, NF- κ B, MAPK

Corresponding Author: Professor tania Silvia frode,

Corresponding Author's Institution: Federal University of Santa Catarina

First Author: Antonio Munhoz

Order of Authors: Antonio Munhoz; Marcus V Nascimento, MsC; Narjara Silveira, PhD; Yeo Jim K MOON, academic student; Rafaela J Souza, academic student; Julia S Rosa, PhD; Louis S Pergaud, PhD; Maique Weber Biavatti, PhD; tania Silvia frode

Abstract: *Acmella ciliata* is used as a spice in foods and as medicine for pain, toothaches, abrasions, distortions and others disorders. The anti-inflammatory effect of the herb was evaluated using the mouse model of carrageenan-induced pleurisy. The crude extract from aerial parts of the herb were used to obtain the hexane, dichloromethane, ethyl acetate and aqueous fractions. The compounds were isolated from the hexane fraction. Leukocytes, exudate concentrations, myeloperoxidase, adenosine deaminase, TNF- α , IFN- γ , IL-17A and IL-6, phosphorylation of p65 NF- κ B, and p38 MAPK levels were analysed. Crude extract, hexane and aqueous fractions, and the isolated alkamides AC1, AC2 and AC3 decreased leukocytes, neutrophils, MPO, ADA, TNF- α , IFN- γ , IL-17A and IL-6 levels ($p < 0.05$). AC1, AC2 and AC3 reduced p-p65NF- κ B and p-p38MAPK levels ($p < 0.05$). AC2 decreased exudate concentrations ($p < 0.05$). The anti-inflammatory effect of *Acmella ciliata* may be related to the inhibition of pro-inflammatory cytokines, MPO, ADA via p65NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways.

Research Data Related to this Submission

There are no linked research data sets for this submission. The following reason is given:

Data will be made available on request

