

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL

**Estudo da atividade anti-hipertensiva de frações do extrato hidroalcoólico do
Cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) em modelo de estudo de inibição da enzima
conversora de angiotensina (ECA).**

PESQUISADOR: Erika Natasha de Araujo

Orientadora: Profa. Dra. Denise Moraes Lopes Galeno

MANAUS

Julho– 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

**Estudo da atividade anti-hipertensiva de frações do extrato hidroalcoólico do
Cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) em modelo de estudo de inibição da enzima
conversora de angiotensina (ECA).**

PESQUISADOR: Erika Natasha de Araujo

Relatório final apresentado como requisito final ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC, sob orientação da Profa. Dra. Denise Moraes Lopes Galeno.

MANAUS

Julho - 2014

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.....	4
2.0 OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivo Geral.....	7
2.2 Objetivos Específicos	7
3.0 MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
3.1 Obtenção e processamento dos frutos.....	8
3.2 Preparação dos extratos a partir da farinha do cubiu liofilizado.....	8
3.3 Ensaio enzimático da ECA.....	10
3.4 Análise Estatística.....	11
4.RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
5. CONCLUSÃO.....	16
6. REFERÊNCIAS.....	17

RESUMO

O cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) é um fruto nativo da Amazônia, bastante nutritivo, utilizado pelas populações tradicionais da região, com propósitos hipoglicemiantes. Perante a disponibilidade do fruto, o presente estudo objetiva avaliar a potencialidade inibitória do cubiu sobre a enzima conversora de angiotensina (ECA), uma peça chave na regulação da função cardiovascular. Foram preparados quatro extratos (aquoso, hidroetanólico 70%, hidrometanólico 70% e metanólico) a partir do cubiu liofilizado por meio da técnica de maceração exaustiva ao frio. Os ensaios enzimáticos foram realizados através do método fluorimétrico indireto. O extrato aquoso na concentração única de 50 mg/mL não inibiu significativamente a enzima ECA, e o valor de inibição encontrado foi de apenas $7,9 \pm 0,2\%$. Os extratos hidroetanólico 70%, hidrometanólico 70% e metanólico também na concentração única de 50 mg/mL não apresentaram atividade inibitória sobre a enzima ECA, e os valores de inibição encontrados foram menores que 1%. O captopril que foi usado como substância padrão foi capaz de inibir cerca de 50% a atividade da ECA. Portanto, os extratos de cubiu não apresentaram atividade inibidora da ECA nos ensaios *in vitro*, o que comprova que o provável efeito anti-hipertensivo, não está relacionado ao bloqueio do sistema renina angiotensina, entretanto, outros mecanismos de ação podem estar envolvidos sendo importante que novas pesquisas envolvendo estudos pré-clínicos com animais de experimentação sejam realizados a fim de comprovar seu potencial benéfico sobre a hipertensão arterial.

Palavras-chave: cubiu, hipertensão arterial, ECA.

1.0 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA) (VI diretrizes de Hipertensão, 2010). Representa um grave problema de Saúde Pública por estar associada ao aparecimento de outras doenças crônico-degenerativas que trazem repercussões negativas à qualidade de vida.

No Brasil, a doença cardiovascular (DCV) tem sido considerada a principal causa de morte (VI diretrizes de Hipertensão 2010). Globalmente, um em três adultos tem hipertensão, uma condição que causa 51% de todas as mortes por acidente vascular cerebral (WHO 2012). Estima-se que na realidade brasileira são encontrados cerca de 17 milhões de portadores de hipertensão arterial, 35% na população a partir dos 40 anos de idade, sendo que o seu aparecimento cada vez mais precoce, pois dados de Costa (2010) mostraram que cerca de 4% das crianças e adolescentes já são hipertensas.

Embora, a HAS seja reconhecida como problema de relevante agravo, o seu tratamento e controle parecem continuar inadequados mesmo com os avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas. As dificuldades de controle da HAS estão relacionadas às características da doença, como o caráter assintomático, a evolução lenta, a cronicidade, que fazem com que a hipertensão arterial não seja considerada doença ou algo que precise ser cuidado (Costa 2010).

Conforme Paul et al. (2006), o sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha um papel central na patofisiologia da hipertensão, da doença cardiovascular e da doença renal. O SRA tem importante atuação na regulação da pressão arterial, equilíbrio hidroeletrólítico, estruturação e função cardiovascular. A ativação excessiva do SRA

tem sido reconhecida como elemento de importância na progressão de lesões de órgãos-alvo como hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia vascular, remodelação ventricular pós-infarto do miocárdio e alterações renais (Ribeiro e Florêncio 2000).

Drogas inibidoras da enzima conversora de angiotensina (ECA) bloqueiam eficientemente a cascata de ativação do SRA, reduzem a formação da angiotensina II, uma substância vasopressora, e tem amplo uso no tratamento de pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, ou nefropatia diabética (Waeber *et al.* 1995). Por estas ações, a ECA desempenha uma peça chave na regulação da função cardiovascular, principalmente da pressão sanguínea.

Ainda que os fármacos anti-hipertensivos inibidores da ECA sejam eficazes, eles proporcionam alguns efeitos colaterais associados como: tosse seca, alteração do paladar e raramente, reações de hipersensibilidade com erupção cutânea e edema angioneurótico. Assim, alternativas de tratamento para hipertensão arterial a partir de fontes naturais são de relevante importância (Gasparotto Junior 2010).

A fitoterapia é atribuída a medicamentos originados exclusivamente de material botânico integral ou seus extratos usados com o propósito de tratamento medicinal (Carvalho e Carvalho 2011) e também é considerada uma modalidade alternativa de terapia de apoio a pacientes hipertensos (Hansel 2004). No Brasil os fitoterápicos são classificados como medicamentos pela portaria nº 22/ 1967 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e pela resolução – RDC nº 17/2000 (Destro *et al.* 2006).

A Floresta Amazônica representa um imenso celeiro de plantas medicinais, entretanto, ainda existe uma grande quantidade de plantas que possuem suas funções

terapêuticas desconhecidas, a exemplo, o cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal). O cubiu é um fruto nativo da região, originário da Amazônia Ocidental, onde foi domesticado pelos Índios pré-colombianos, e ocorre em toda a Amazônia brasileira, peruana, colombiana e venezuelana (Pires *et al.* 2006). De safra anual e de grande adaptação ao solo das várzeas Amazônicas, é de fácil produção, permitindo sua comercialização por preços bem acessíveis (Silva Filho *et al.* 1997).

O cubiu por ser rico em ferro, niacina, ácido cítrico e pectina é utilizado pelas populações tradicionais da Amazônia, com diferentes propósitos: as folhas e raízes são empregadas como medicamentos, os frutos como alimento, e o suco do fruto como cosmético (Augusto 2004).

Diante do apresentado, esse trabalho busca avaliar as possíveis potencialidades anti-hipertensivas dos extratos de cubiu sobre a enzima conversora de angiotensina através de ensaios enzimáticos, pois sua ação benéfica sobre a resistência insulínica pode beneficiar pacientes com dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial, contribuindo na ampliação de fitoterápicos e na inovação terapêutica da hipertensão arterial.

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Estudar a atividade anti-hipertensiva de frações do extrato hidroalcoólico do Cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) em modelo de estudo de inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA)

2.2 Objetivos Específicos

- Obter extratos e frações por meio de diferentes metodologias;
- Analisar os extratos e frações quanto à atividade de inibição *in vitro* da ECA;
- Descrever a composição dos principais constituintes das frações ativas por Cromatografia líquida de alta Eficiência acoplada a detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD) e detector de espectrometria de massas (CLAE-EM);
- Padronizar as frações ativas através dos picos do cromatograma;
- Selecionar a fração mais ativa e quantificar a CI_{50} nos ensaios de inibição da ECA.

3.0 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Obtenção e processamento dos frutos

Os frutos de cubiu foram oriundos da Estação Experimental de Hortaliças Alejo Von der Pahlen (EEH) do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA). Foram transportados em caixas de isopor até o Laboratório de Alimentos e Nutrição (INPA), onde foram lavados em água potável corrente a temperatura ambiente (27 °C), fatiados e liofilizados (operação de remoção da água por sublimação) a fim de manter as propriedades e composição química o mais próximas do inicial. Depois foram acondicionadas em potes plásticos, bem fechados para evitar absorção de água e mantidos em refrigeração. No laboratório de fisiologia da Universidade Federal do Amazonas o cubiu liofilizado foi triturado para se obter um pó homogêneo (farinha de cubiu). Em seguida, a farinha de cubiu foi acondicionada em um saco plástico e armazenada em freezer com temperatura -16 °C, até o momento da preparação dos extratos.

3.2 Preparação dos extratos a partir da farinha do cubiu liofilizado

O método de extração escolhido para esse trabalho foi o método de maceração que tem a vantagem de não degradar as substâncias ativas termolábeis (Cunha *et al.* 2008). A maceração aplica-se especialmente na extração de compostos com estrutura pouco compacta e, por conseguinte, facilmente permeáveis aos líquidos (Prista *et al.* 2008 e Singh 2008).

Na Faculdade de Química da Universidade Federal do Amazonas, no laboratório de Química de Biomoléculas da Amazônia (Q-BiomA), com colaboração do professor Dr. Valdir Florêncio da Veiga Jr, foram preparados os extratos (metanólico,

hidrometanólico 70% e hidroetanólico 70%). Os extratos (metanólico, hidrometanólico 70% e hidroetanólico 70%) do cubiu foram obtidos a partir de 2g da farinha de cubiu liofilizado por meio da técnica de maceração exaustiva a frio (Soares 2009) com 40 ml de solvente (metanol, água/metanol 70% (v/v) e água/etanol 70% (v/v), respectivamente). As misturas foram individualmente colocadas no ultrassom por um período de 20 minutos, visando aumentar a eficiência da extração. O macerado (solução extrativa final) foi filtrado em papel filtro, em seguida, concentrado em rota evaporador rotatório a uma pressão constante de 600 mmHg e temperatura de 40-50 °C. Esses extratos foram transferidos para um frasco e receberam a denominação ECM, ECHM e ECHE, respectivamente.

O extrato aquoso foi preparado na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Amazonas, no laboratório de Produtos Naturais, com colaboração do professor MsC. Chanderlei de Castro Tavares. O extrato aquoso foi preparado a partir de 250g da farinha de cubiu liofilizado com 2 litros de água destilada, a mistura foi colocada no ultrassom por 15 minutos, em seguida, foi realizada a filtração a vácuo e em gaze (ambos usando o funil de Büchner), esse processo ocorreu várias vezes utilizando o mesmo material vegetal, renovando apenas o líquido extrator (remaceração), o macerado foi transferido para um frasco denominado ECA (extrato aquoso de cubiu) e imediatamente armazenado no congelador até o momento da liofilização, realizada no laboratório de Alimentos e Nutrição (INPA). Depois de preparados, todos os extratos foram armazenados no congelador até a realização dos ensaios de inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA).

3.3 Ensaio enzimático da ECA

A atividade de inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) foi determinada pelo método fluorimétrico indireto de acordo com o protocolo experimental descrito por Friedland *et al.* 1976 e Santos e col (1985), com adaptações.

A solução da ECA oriunda de um extrato acetônico de pulmão de coelho foi obtida comercialmente (Sigma) na concentração de 100 mg/ml em tampão fosfato (5mM; pH 8,0). A atividade enzimática foi determinada pela inibição da liberação do dipeptídeo L-histidil-L-leucina (His-Leu), formado após hidrólise de um substrato tripeptídico sintético Hipuril-L-histidil-L-leucina (Hip-His-Leu) pela ECA. O dipeptídeo His-Leu formado é acoplado a uma substância fluorescente, o orto-ftaldialdeído (2% em metanol, 10 mL) e a fluorescência resultante foi quantificada por fluorímetro (excitação = 360 nm e emissão = 500 nm).

Na microplaca transparente de fundo chato foram adicionados em poços distintos 10 µL do captopril (a partir da concentração de 10 mg/ml), diluído em água destilada e 10 µL dos extratos de cubiu (aquoso, metanólico, hidrometanólico 70% e hidroetanólico 70%) na concentração única de 50 mg/ml, diluídos em água destilada, para então ser adicionado 40 µL da enzima do pulmão de coelho (*acetone powder from rabbit*), diluída em tampão fosfato (5mM; pH 8,0), a placa foi colocada na incubadora por quinze minutos a 37 °C. Após esse período foi adicionado 50 µL do substrato Hip-His-Leu (5mM) e incubado por quinze minutos a 37 °C. Depois, foi adicionado 150 µL de NaOH (0,28 M) para inibir a reação e 15µL de orto-ftaldialdeído (2% em metanol) que revela a reação gerando uma coloração amarela e a placa foi incubada mais uma vez por dez minutos no escuro a temperatura ambiente. Posteriormente, adicionou-se 50 µL de HCl (3N) para finalizar a reação entre o orto-ftaldialdeído e o Hip-His-Leu, a placa foi

incubada por mais dez minutos no escuro. Por fim, centrifugou-se a microplaca a 2000 rpm por 10 minutos, em seguida, foi retirado 200 µL do sobrenadante e transferido para uma placa escura para ser efetuada a leitura no Leitor de Elisa (DTX 800, Multimode Detector, Beckman Coulter) em excitação = 360 nm e emissão=500 nm. O captopril foi utilizado como controle positivo e o tampão como controle negativo utilizando as mesmas condições do extrato. No branco foram adicionados 40 µL de tampão no lugar da enzima e 10 µL de água no lugar do extrato.

O cálculo de porcentagem de inibição foi:

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

3.3 Análise Estatística

Os resultados dos experimentos foram expressos como média ± desvio padrão da média. Diferenças entre dois grupos foram comparadas utilizando o teste t pareado ou não pareado. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados que apresentaram probabilidade de ocorrência da hipótese nula menor que 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas usando o software GraphPad Prism 6.0 e os resultados foram apresentados em forma de tabelas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os extratos: aquoso, hidroetanólico 70%, hidrometanólico 70% e metanólico do cubiu foram avaliados quanto à atividade de inibição *in vitro* da ECA. Na concentração única de 50 mg/ml os extratos não inibiram a enzima conversora de angiotensina, conforme a tabela abaixo (Tabela 1). Como os valores encontrados não atingiram a porcentagem de 50% de inibição sobre a ECA, não foi possível calcular a concentração que inibe 50% a atividade da enzima (CI_{50})

Tabela 1: porcentagem de inibição da enzima ECA pelos extratos de cubiu e pelo captopril

AMOSTRA	% INIBIÇÃO
ECA 50 mg/Ml	7,91 $\pm$ 0,2
ECHE 50 mg/Ml	-33,13 $\pm$ 0,2
ECHM 50 mg/mL	--11,22 $\pm$ 1,1
ECM 50 mg/mL	--3,14 $\pm$ 0,7
CAPT 10 mg/mL	50,58 $\pm$ 5,9*

Fonte: Própria. Os valores representam média $\pm$ desvio padrão da média com leitura em duplicata. ECA: Extrato de Cubiu Aquoso; ECHE: Extrato de Cubiu Hidroetanólico 70%; ECHM: Extrato de Cubiu Hidrometanólico 70%; ECM: Extrato de Cubiu Metanólico; CAPT: Captopril. * $p < 0,005$. Análise realizada pelo teste t para comparação entre dois grupos.

No teste, o captopril usado como substância padrão foi capaz de inibir a ECA e o percentual de inibição foi de aproximadamente 50% utilizando a concentração de 10 mg/mL. Assim, o captopril foi mais eficaz na inibição da ECA em comparação com os extratos do cubiu que não inibiram a enzima.

O cubiu é um fruto bastante nutritivo, originário da Amazônia e é utilizado com diferentes propósitos (medicamento, alimento e cosmético). Por suas propriedades agronômicas, nutricionais, medicinais e tecnológicas, revela-se um produto regional com elevado potencial mercadológico (Barbosa et al. 2006). Entretanto, apesar de todas as considerações feitas às potencialidades do fruto, o mesmo continua sendo pouco estudado e as suas aplicações tecnológicas desconhecidas. Além do mais, não existem na literatura científica trabalhos que relatem as potencialidades do cubiu no tratamento e prevenção da hipertensão.

Portanto, esse estudo buscou avaliar e esclarecer a possível atividade anti-hipertensiva do cubiu sobre a enzima conversora de angiotensina (ECA). Nesse trabalho os extratos preparados a partir do liofilizado de cubiu seguindo a técnica de maceração exaustiva ao frio não apresentaram atividade inibitória sobre a ECA, os valores encontrados para os extratos na concentração de 50 mg/ml foram menores que 50%. Portanto, em virtude do baixo potencial de inibição dos extratos acima mencionados, optamos por não realizar o fracionamento dos extratos e análises cromatográficas, pois estas atividades só seriam necessárias caso o percentual de inibição encontrado nos extratos brutos, fosse superior a 50%. Esse ponto de corte é citado por vários autores que realizam triagem de produtos vegetais com potencial anti-hipertensivo, pois o custo dos reagentes necessários é bastante elevado, assim como o tempo requerido para o ensaio.

É importante ressaltar que a técnica usada para a preparação dos extratos pode ter influenciado os resultados, visto que nesse trabalho foi usada a farinha do cubiu liofilizado, pois optamos em não realizar a técnica de branqueamento do fruto (Yuyama, et al. 2005), com o objetivo de evitar a desnaturação enzimática.

Em um trabalho anterior realizado com a colaboração do professor Dr. Emerson Silva Lima da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UFAM, o extrato foi preparado através de outra metodologia, onde se usou a farinha de cubiu não liofilizado (Yuyama *et al.* 2005). Esse trabalho realizado a partir do cubiu não liofilizado apresentou resultados otimistas com relação aos extratos aquosos e metanólicos, demonstrando que o cubiu possui atividade inibitória *in vitro* sobre a ECA. Os valores de inibição para o extrato aquoso e metanólico ambos na concentração de 1 mg/mL foram de $53,33 \pm 2,2$ e $71,92 \pm 3,8$, respectivamente. A partir desses resultados foi observado que concentrações dos extratos aquoso e metanólico a partir de 0,0625 mg/mL apresentaram efeito inibitório sobre a atividade da ECA *in vitro*. Os extrato metanólico ($CI_{50}=0,44 \pm 0,05$) apresentou maior potência de inibição quando comparado ao extrato aquoso ($CI_{50}=0,58 \pm 0,24$).

Embora os resultados desse estudo tenham mostrado que os referidos extratos não inibiram a ECA, o cubiu ainda pode ser considerado benéfico no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis, pois o alto teor de pectina, uma fibra solúvel que possui ação hipoglicemiante e de redução de resistência à insulina (Sanchez *et al.* 2008) poderia auxiliar na redução de lipídeos plasmáticos (LDL-colesterol) que pode ajudar a reduzir o risco de doença cardiovascular (Silva Filho 2002 e Yuyama *et al.* 2005).

Ademais, Lima-Landman *et al.* (2007), considera que se um extrato apresenta efeito hipotensor e este não se correlaciona com a inibição de ECA plasmática *in vitro*, muito provavelmente o efeito possa ser devido a outros mecanismos de ação, como o bloqueio do influxo de Ca^{2+} na musculatura lisa vascular, entre outros. Os agentes anti-hipertensivos atualmente empregados na farmacoterapêutica compreendem os diuréticos, os inibidores adrenérgicos (ação central, α -1 bloqueadores e β -bloqueadores),

vasodilatadores diretos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas dos canais de cálcio e antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II (Ninahuaman *et al.* 2007). Assim, outros mecanismos de ação podem estar envolvidos no efeito benéfico do cubiu na saúde.

Atentando, ao crescente aumento de pessoas hipertensas, a gravidade das doenças cardiovasculares, aos componentes nutricionais do cubiu e a sua descoberta recente de propriedades hipoglicemiantes e antioxidantes que se relacionam diretamente com a hipertensão arterial, é relevante que novos estudos investiguem as propriedades do cubiu para se conhecer os mecanismos de ação que podem estar envolvidos no efeito hipotensor e colaborar com o esclarecimento dos seus efeitos benéficos, visando encontrar novos compostos bioativos que atuem como anti-hipertensivos, promovendo o controle das doenças crônicas.

5. CONCLUSÃO

Os extratos de cubiu liofilizado não inibiram significativamente a atividade da enzima conversora de angiotensina. O extrato aquoso de cubiu na concentração única de 50 mg/mL inibiu apenas $7,9 \pm 0,2\%$, enquanto os extratos hidroetanólico 70%, hidrometanólico 70% e metanólico também na concentração única de 50 mg/mL não apresentaram atividade inibitória sobre a enzima quando comparado ao captopril que inibiu cerca de 50% a atividade da ECA.

6. REFERÊNCIAS

- Augusto, E. 2004. Maná-cubiu: a fruta dos deuses. Guia Rural & Negócios, novembro 2002. Acesso: 21 de março de 2013.
- Barbosa, A.M.P. et al. 2006. Caracterização e processamento de cubiu (*Solanum sessiliflorum*). Revista. CERES, 53: (307) 309-316.
- Carvalho, A.C; Carvalho, D.F. 2011. Biodiversidade, biotecnologia e indústria de fitoterápicos na Amazônia: uma alternativa para o desenvolvimento sustentável. IX Encontro Nacional da EcoEco, Brasília, Distrito Federal.
- Costa, M.E.D.S. 2010. Representações sociais da hipertensão arterial elaboradas por portadoras e profissionais de saúde: Uma contribuição para a Enfermagem. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Piauí, p.19-22.
- Cunha, A. et al. 2008. Plantas e Produtos Vegetais em cosméticos e Dermatologia. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- Destro, M.W.B. et al. 2006. Estudo da utilização no pré-operatório de medicamentos ou drogas fitoterápicas que alteram a coagulação sanguínea. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões v. 33, n. 2, p. 107-111.
- Friedland, J.; Silverstein, E.A. 1976. Sensitive fluorimetric assay for serum angiotensin-converting enzyme. Am. J. Clin. Pathol 66: 416-424.
- Gasparotto Junior, A. 2010. Avaliação fitoquímica e farmacológica dos efeitos cardiovasculares e renais de *tropaeolum majus* L. (tropaeolaceae) em ratos. Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Hansel B.; Giral P.; Nobecourt E.; Chantepie S.; Bruckert E.J.; Kontush A. 2004. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 10,4963-71.

NINAHUAMAN, M.F.M.L.; SOUCCAR, C.; LAPA, A.J.; LIMA-LANDMAN, M.T.R. 2007. ACE activity during the hypotension produced by standardized aqueous extract of *Cecropia glaziovii* Sneth: A comparative study to captopril effects in rats. **Phytomedicine**, n.14, p.321–327.

Paul, M.; Poyan Mehr, A.; Kreutz, R. 2006. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 86.p 747–803.

Pires, A.M.B.; Silva, P.S.; Nardelli, P.M.; Gomes, J.C.; Ramos, A.M. 2006. Caracterização e processamento de Cubiu. *Rev. Ceres* v.53,n. 307,p. 309-316.

Prista, L. el all. 2008. *Tecnologia Farmacêutica*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Ribeiro, J.M.; Florêncio, L.P. 2000. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor At1. *Rev. Bras. Hipertens* 3: 293-302.

Sanchez, D.; Muguerza, B.; Moulay, L.; Hernández, R.; Miguel, M.; Aleixandre, A. 2008.. Highly methoxylated pectin improves insulin resistance and other cardiometabolic risk factors in Zucker fatty rats. *J Agric Food Chem.* May 28; 56 (10): 3574-81.

Santos, R.; Krieger, E.M.; Greene, L.J. 1985. An improved fluorometric assay of rat serum and plasma converting enzyme. *Hypertension* 7:244.

Saraiva, K.I.R.O.; Santos, Z.M.S.A.; Landim, F.L.P.; Lima, H. P.; Sena, V.L.O. 2007. Processo de viver do familiar cuidador na adesão do usuário hipertenso ao tratamento. *Texto contexto - enferm. Florianópolis*; (16) 1: 63-70.

Silva Filho, D.F. 2002. Discriminação de etnovarietades de cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal Solanaceae) da Amazônia, com base em suas características morfológicas e químicas. INPA/UFAM. Manaus, AM. Tese de Doutorado. 117 p.

Silva Filho, D.F.; Noda, H.; Paiva, W.O.; Yuyama, K.; Bueno, C.R.; Machado, F.M. 1997. Hortaliças não convencionais nativas e introduzidas na Amazônia. In: Noda, H.; Souza, L.A.G.; Fonseca, O.J.M. *Duas décadas de contribuições do INPA à pesquisa agrônoma no trópico úmido*. Manaus, AM. p.19-87.

Singh, J. 2008. Maceration, Percolation and Infusion Techniques for the Extraction of Medicinal and Aromatic Plants. In: Handa, S. et al. (eds) *Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants*. Itália, Internacional Centre for Science and High Technology, 3, pp. 67-82.

Soares, C. et al. 2009. Atividade analgésica do extrato da *Pectis jangadensis* (S. Moore). Universidade Federal de Mato Grosso.

VI Diretrizes Brasileiras De Hipertensão - DBH VI. 2010. *Rev. Bras. Hipertens.*, v.17, n.1, p.18-21.

Waeber, B.; Nussberger, J.; Brunner, H.R. 1995. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. In: LARAGH, J.H & BRENNER, B.M. *Hypertension*:

Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2° ed. Raven Press, Ltda.NY, p 2861-2875.

Who. 2012. World Health Statistics: a snapshot of global health.

Yuyama, L.K.O. et al. 2005. Estudo da influência do cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) sobre a concentração sérica de glicose. Rev. Inst. Adolfo Lutz; v.64.n.2, p. 232-236.