

Plantas Brasileiras com Efeito Inibitório *in vitro* sobre a alfa-Glicosidase

Brazilian Plants with *in vitro* Inhibitory Effect on alpha-Glucosidase

Leinah Silva Souza,^{a,b} Daniela Séfora de Melo Hackenhaar,^b Marcus Luciano S. F. Bandeira,^b Hênia Joelia M. Cruz,^b André Búrigo Leite,^b Thyane Viana Cruz,^b Luciano da Silva Lima^{b,*}

^a Universidade Federal do Sul da Bahia, Campus Sosígenes Costa, CEP 45810-000, Porto Seguro-BA, Brasil

^b Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia, Campus de Porto Seguro, CEP 45810-000, Porto Seguro-BA, Brasil

*E-mail: lucianolima@ifba.edu.br

Recebido: 21 de Agosto 2021

Aceito: 28 de Novembro 2023

Publicado online: 14 de Dezembro de 2023

This study gathered experimental data regarding the evaluation of the inhibitory capacity of α -glycosidase in Brazilian plants, available in scientific articles found in the Scopus, Science Direct Journals, Scielo, and Google Academic databases during the period from 2010 to 2021. This included 82 species distributed across 29 families, with Myrtaceae being the most investigated in Brazil. The article only discusses experimental *in vitro* studies on natural products (chemical components and extracts) from Brazilian plants. Therefore, casual or popular medicine studies were not cited. The strategy used showed evident potential for genera and species that commonly occur in Brazilian biomes to act as therapeutic agents for diabetes mellitus, although there were few articles about α -glycosidase published in the databases. *Myrcia* species stand out because of the numerous citations that evaluate the enzyme, as well as the many metabolites identified in the species that show greater potential than the standard. However, although these plants are described in traditional medicine as treatment for diabetes mellitus, and despite showing some effectiveness in inhibiting the enzyme, further studies are still required for more definitive conclusions, as well as technical clarifications regarding purpose, preparation, and use.

Keywords: Brazilian plants; diabete; α -glycosidase; enzyme inhibitors.

1. Introdução

As glicosidases participam de diversos processos metabólicos e são encontradas em microrganismos, plantas e animais. No organismo humano essas enzimas atuam na clivagem de ligações glicosídicas de carboidratos no processo digestivo e quando, o indivíduo apresenta defeitos ou deficiências genéticas, a sua inibição age como recurso terapêutico para processos patológicos como inflamações, obesidades, cânceres e infecções virais.^{1,2}

O diabetes mellitus (DM) é uma desordem metabólica caracterizada pelo aumento da glicemia (hiperglicemia), associada a outros fatores de risco. Apesar de ser uma patologia antiga, ainda é uma das principais causadoras da cegueira, retinopatia, neuropatia, amputação dos membros inferiores, distúrbios cardiovasculares, hipertensão e infarto, e por consequência, a redução do tempo de vida dos portadores da doença. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) aponta a existência de 463 milhões de pessoas portadoras da doença em todo o mundo, e estima-se que esse número pode aumentar para 578 milhões até 2045.³ Nesse cenário, o Brasil possui 16,8 milhões de registros de pessoas com DM e um gasto de aproximadamente 21,8 bilhões de dólares para o tratamento da doença.⁴

Entre os diferentes métodos de controle da hiperglicemia e do DM, à inibição da α -glicosidase pelo uso de inibidores orais como medicação é considerada uma abordagem eficaz e segura. Uma das principais vias de ação dos medicamentos decorre do efeito antagônico diante da enzima, retardando a hidrólise de carboidratos complexos provenientes da dieta alimentar e posterior redução da absorção da glicose e dos picos glicêmicos no organismo.^{1,5} Todavia, apesar dos efeitos terapêuticos positivos, o custo elevado e os efeitos colaterais⁶ dos inibidores desperta a procura por novas drogas para a redução dos níveis de glicemia sanguínea.

Consideradas as dificuldades e a necessidade de inibidores eficazes, seguros e mais baratos, muitas plantas têm sido usadas e/ou testadas em todo o mundo na diminuição dos sintomas do DM. Por exemplo, na Indonésia, 132 plantas distribuídas em 53 famílias botânicas são descritas na medicina tradicional para a doença, inclusive são incorporadas no sistema formal de saúde do país.⁷ Em outro relato, González⁸ investigou o potencial de espécies de *Myrcia* spp coletadas em Portugal em comparação a inibidores comerciais da enzima e outros extratos naturais. As espécies de *Myrcia* apresentaram maior capacidade inibitória.

Nessa perspectiva, compreende-se a biodiversidade e a diversidade cultural brasileira⁹ como fonte altamente promissora para a descoberta de inibidores para atuar no tratamento do DM. E ponderados os aspectos importantes para a investigação de terapêuticos e conhecimento da flora brasileira, esta revisão teve como objetivo reunir informações experimentais da avaliação *in vitro* da capacidade inibitória da α -glicosidase em plantas brasileiras, incluindo os componentes bioativos, disponíveis em artigos científicos no período 2010 a 2021, para ser um material de consulta que poderá subsidiar estudos futuros para o uso de plantas brasileiras no controle da doença.

2. Metodologia

O levantamento foi realizado através da busca de artigos científicos disponibilizados nas bases de dados *Scopus*, *Science Direct Journals*, *SciELO* e *Google Acadêmico*, publicados no período de 2010 a 2021. As palavras chaves utilizadas foram: “*alpha glucosidase*” AND “*Brazil*” “*antidiabetic activity*” AND “*Brazil*” e seus correspondentes na língua portuguesa.

Preliminarmente a busca resultou em 2952 artigos científicos. Os títulos e resumos de todos os artigos foram lidos, sendo eliminado os que não correspondiam com o

objetivo da revisão e removidos os que se encontravam em duplicidade. Após a leitura na íntegra, os artigos foram selecionados segundo os pontos descritos na Tabela 1.

No estudo não foram incluídos os artigos que não utilizaram procedimentos experimentais como pesquisas casuais ou medicina popular. Ademais, investigações baseadas em preparações ou misturas de plantas de origem desconhecida foram também excluídas.

Considerando os critérios, 48 artigos foram selecionados para a extração dos dados. O quantitativo de artigos publicados por ano no período de interesse da revisão é apresentado na Figura 1.

3. Resultados e Discussão

3.1. Inibidores comerciais utilizados para o tratamento da diabetes mellitus

Atualmente inibidores orais sintéticos como a acarbose (1), o miglitol (2), voglibose (3) e o produto natural 1-desoxinojirimicina (4) (Figura 2) são comumente usados para diminuir a absorção de glicose inibindo a ação da α -glicosidase.¹⁰⁻¹³ Além da utilização no DM, esses pseudos carboidratos são empregados no controle de doenças de Gaucher, tumores em geral, obesidade, entre outras.^{2,10,14,15,16}

Tabela 1. Critérios para seleção dos artigos, considerando as palavras chaves utilizadas: “*alpha glucosidase*” AND “*Brazil*” “*antidiabetic activity*” AND “*Brazil*”

| Critérios de Inclusão | Critérios de Exclusão |
|--|---|
| In (1) - Estudos experimentais com avaliação <i>in vitro</i> da enzima com plantas do Brasil | Ex (1) - Estudos experimentais exclusivamente com avaliação <i>in vivo</i> da enzima |
| In (2) - Estudos experimentais no período de 2010 a 2021 | Ex (2) - Estudos experimentais com a avaliação <i>in vitro</i> da enzima realizados exclusivamente com plantas de outros países |
| | Ex (3) - Estudos que não utilizaram procedimentos experimentais |

*In=Incluídos e Ex= Excluídos

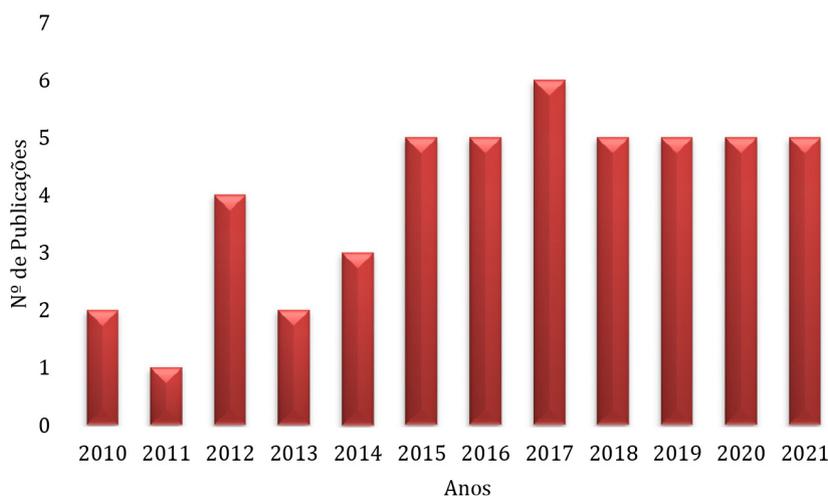


Figura 1. Produção de artigos científicos pelos critérios adotados na seleção dos dados

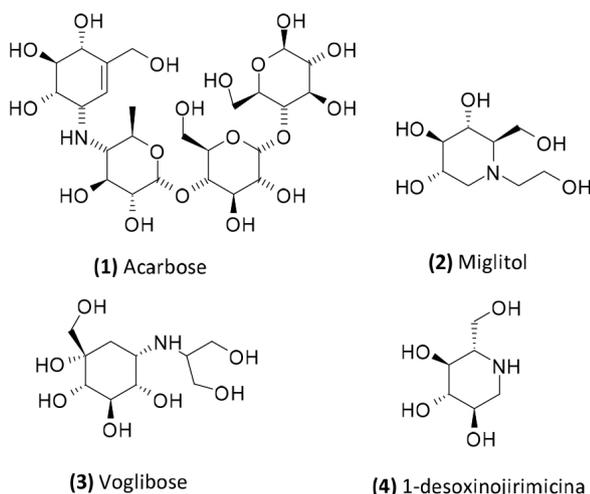


Figura 2. Estruturas de inibidores comerciais do DM

A eficiência dos inibidores é associada pela supressão da quebra de carboidratos complexos, retardando a absorção da glicose e redução da glicemia pós-prandial, dos níveis de insulina e da hemoglobina pós-prandial.^{17,18} No entanto, o uso prolongado e contínuo dos fármacos provoca intensos efeitos colaterais, além do custo elevado do tratamento.^{14,19}

As plantas são alvos estratégicos para a descoberta de terapêuticos mais baratos e seguros para o DM, principalmente em países em que a maioria da população não possui acesso a sistemas de saúde de qualidade. Em todo o mundo, inúmeros estudos com produtos naturais para o controle efetivo da doença estão em desenvolvimento e geralmente, as avaliações *in vitro* de inibição de enzimas como a α -glicosidase são associadas como investigações preliminares da ação de compostos químicos naturais antidiabéticos.

3.2. Método *in vitro* da inibição da α -glicosidase em substratos orgânicos

O método *in vitro* de inibição da enzima tem se tornado uma das ferramentas usuais para seleção inicial de produtos naturais com potencial hiperglicêmico. Esta habilidade se baseia na diminuição da hidrólise da ligação α -1,6 glicosídica do substrato *p*-nitrofenil- α -D-glicopiranosídeo (5) e consequente produção do *p*-nitrofenil (6) e α -D-glicose (7), ocasionado pela inibição da ação da α -glicosidase pelo substrato inibidor (Figura 3).²⁰ Todo processo reacional é monitorado pelo acréscimo da absorvância no comprimento de onda de 410 nm.

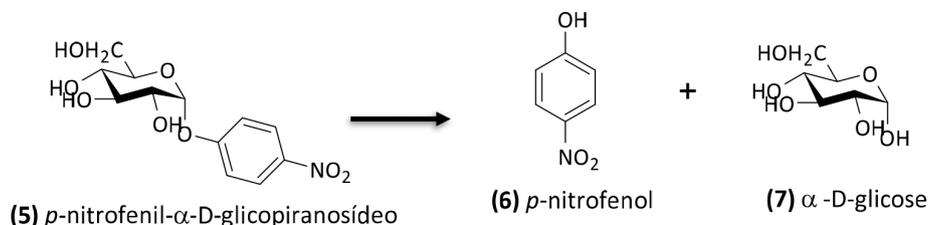


Figura 3. Esquema reacional da hidrólise do *p*-nitrofenil- α -D-glicopiranosídeo

Os primeiros relatos conhecidos do método *in vitro* de inibição da enzima foram descritos por Kameda em 1980.²¹ Na ocasião, um pseudo-açúcar produzido pela ação microbiana de bactérias do solo foi avaliado em mistura reacional contendo α -glicosidase em tampão fosfato a 0,02 mol L⁻¹, em pH 6,8, 0,25 mL de *p*-nitrofenil- α -D-glicosídeo 0,01 mol L⁻¹ e 0,5 mL da amostra/inibidor em tampão e incubado por 40 °C por 15 minutos.

As adaptações mais significativas foram propostas por Walker, Winder e Kellam em 1993 com a realização dos ensaios em microplacas.²² Na ocasião, o meio reacional foi composto por 50 μ L de tampão pH 6,8 de citrato de sódio 0,5 mol L⁻¹ com 3 mmol L⁻¹ de cloreto de magnésio, 100 μ L da amostra, 50 μ L da enzima em 0,1 U mL⁻¹ em tampão e 50 μ L do *p*-nitrofenil- α -D-glicopiranosídeo 0,5 mg mL⁻¹ dispostos nas cavidades da microplaca e monitorado a 410 nm. Ainda na metodologia, momentos de incubação diferentes são utilizados para a medição da taxa de inibição e a maior interação dos reagentes no processo. Esses momentos foram registrados após a adição da amostra e da enzima a 37 °C no tempo de 30 min e pela adição do substrato em 1 hora à 37 °C ou em 2 horas em temperatura ambiente e tornaram o método mais eficiente, exato, rápido e vantajoso para análises simultâneas de várias amostras.

Watanabe e colaboradores (1997)²³ propuseram modificações que resultaram na redução do tempo de pré-incubação e incubação para 5 min e interrupção do processo reacional com a adição de solução de carbonato de sódio. De fato, o pH demonstra ser um fator de influência para a eficiência reacional e os dados descreveram os valores ideais para as misturas entre 6,0 a 7,8, apesar do pH 6,8 em tampão de fosfato demonstrou maior efetividade.²⁴

Os estudos evidenciaram que mudanças bruscas do pH para muito ácido ou muito básico resultam na inativação da enzima. E assim, a elevação do pH passou a ser comumente utilizada por alguns autores^{24,25} para a finalização da reação, conseqüentemente, a minimização do erro do registro do tempo final da formação reacional e a leitura no espectrofotômetro.

A eficácia da ação inibitória de produtos naturais é mensurada pela capacidade do substrato em reduzir a concentração do inibidor a 50% (IC₅₀), obtido pela equação da reta do gráfico da Dose *versus* o Percentual de inibição de diferentes concentrações da amostra. Entretanto, alguns autores têm expressado também a eficácia pela representação por equivalência de substâncias com ação inibitória conhecida, como as catequinas e epicatequinas.

3.3. Plantas brasileiras com efeito inibitório sobre a α -glicosidase

O Brasil é visto como o país de maior biodiversidade do mundo, sendo a sua flora constituída por 43 mil espécies já conhecidas, além de inúmeras plantas ainda não catalogadas.⁹ Todo esse acervo tem sido estudado sob os diversos aspectos, incluindo o poder benéfico ou nocivo das substâncias bioativas à saúde humana e, podem ser uma alternativa para o controle de patologias como o DM.

Neste estudo, as buscas nas bases apontaram um total de 48 artigos publicados (Figura 1) reportando 82 plantas brasileiras pertencentes a 29 famílias. Os estados do Amazonas, São Paulo e Minas Gerais apresentaram 19, 19 e 14 espécies, respectivamente, coletadas para a investigação (Figura 4). Entretanto, este quantitativo ainda é muito pequeno se considerando os números de espécies já catalogadas pelo Grupo Flora Brasil (BFG)²⁶ para os estados, estimada em 8,206, 7,525 e 11,239 espécies, respectivamente. Outro aspecto importante é a ausência de registro de coletas de plantas na área territorial da Bahia, embora o estado seja considerado o segundo em

diversidade de angiospermas no Brasil com grande área da biodiversidade preservada.⁸

Alguns autores não distinguiram o estado da coleta ou identificaram as plantas pelo bioma Cerrado. Desta forma, sabido que o bioma abrange os estados de Goiás, Tocantins, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Bahia, Maranhão, Piauí, Rondônia, Paraná, São Paulo e Distrito Federal, além dos enclaves no Amapá, Roraima e Amazonas²⁷ estas espécies são denominadas no gráfico como estado indefinido.

As famílias Myrtaceae, Fabaceae e Arecaceae são predominantes no estudo no Brasil, com 21, 8 e 6 plantas, respectivamente, sendo as atividades hipoglicêmicas contidas em diferentes partes das plantas (Figura 5). A Myrtaceae é a nona família em espécies no Brasil,²⁶ descrito um total de 23 gêneros e 1028 espécies, sendo 4 gêneros e 790 espécies endêmicas distribuídas nos biomas nacionais.²⁸ Algumas das plantas na família são usadas na medicina tradicional como adstringentes, diuréticos, hipertensão, úlceras gástricas e principalmente no diabetes.^{29,30} Todavia, vale lembrar que a avaliação *in vitro* são ferramentas iniciais para a descobertas de funções terapêuticas de produtos



Figura 4. Distribuição de plantas investigadas *in vitro* com α -glicosidase por estados Brasileiros, no período de 2010 a 2021

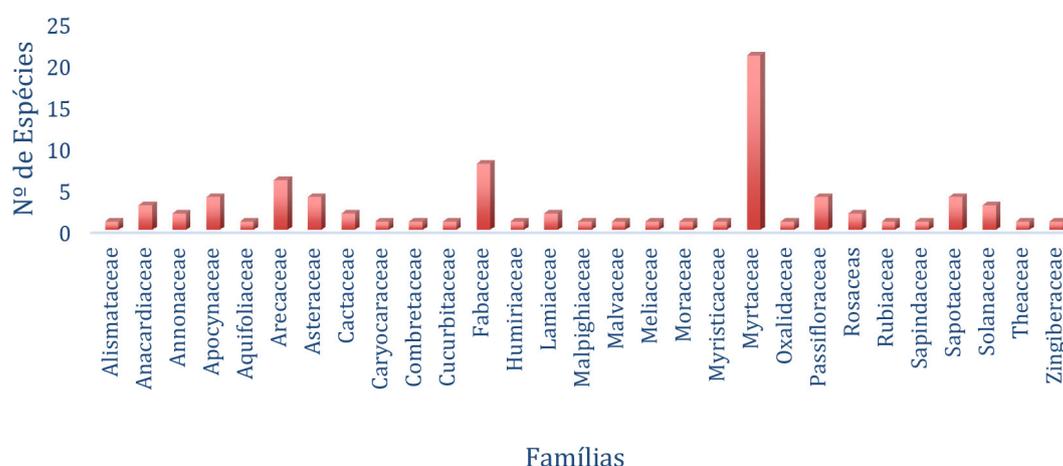


Figura 5. Número de espécies nas Famílias com estudos da α -glicosidase

naturais, portanto, os resultados obtidos da inibição *in vitro* da α -glicosidase isoladamente não são suficientes para a comprovação do potencial das espécies.

As plantas do gênero *Myrcia* (Myrtaceae) muito citadas em estudos etnobotânicos para a DM, estão entre as mais reportadas com a avaliação da α -glicosidase no Brasil. No país, *M. rubella*, *M. guianensis*, *M. virgata*, *M. vestita*, *M. torta*, *M. variabilis*, *M. multiflora*, *M. palustres* demonstraram atividade inibitória.³¹⁻³⁷ Fujita et al., 2015³³ e Balisteiro et al., 2017³¹ replicaram a investigação com *M. dúbia* coletadas em diferentes regiões do estado do Amazonas e São Paulo sem diferenças significativas na inibição, entretanto a comparação da eficácia foi impossibilitada fruto da apresentação do IC₅₀ em unidade diferentes.

Muitos metabólitos secundários de plantas do gênero demonstram ser eficazes na inibição. Lima e colaboradores³⁵ em 2018, identificaram uma série de 31 constituintes por Cromatografia Líquida de Alto desempenho - Espectrometria de Massa de alta resolução por extração de Fase Sólida - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (HPLC-HRMS-SPE-NMR) do extrato acetato de etila da *M. rubella*. Dentre os compostos, o ácido 4,5-dicafeoilquinico (**8**), isoquercitrina (**9**), quercetina-3-*O*- β -D-glicoronídeo (**10**), kaempferol-3-*O*-(6''-*O*-galoil)- β -D-glicopiranosídeo (**11**), quercetina-3-*O*-(6''-malonil)- β -D-glicopiranosídeo (**12**), quercetina-3-*O*-(6''-(*E*)-feruloil)- β -D-glicopiranosídeo (**13**) e quercetina-3-*O*-(2''-(*E*)-sinapoil)- β -D-glicopiranosídeo (**14**) (Figura 7) apresentaram potencial inibitório maior que a acarbose (IC₅₀ 594 μ M), usada como substância referência.

Em outro trabalho, Wubshet e colaboradores³⁶ foram identificados nas folhas de *M. Palustre* por HPLC-HRMS-SPE-NMR a casuarinina e miricetina de potencial aproximadamente 80% e a quercetina, miricetina 3-*O*- β -D-(6''-galoil)-galactopiranosídeo e o kaempferol 3-*O*- β -D-galactopiranosídeo com potencial de 40% em relação a substância referência.

Ainda na Myrtaceae, o gênero *Eugenia* tem demonstrado na literatura que contém compostos bioativos que podem ser usadas no controle do DM, sendo capazes de modular os marcadores da doença.^{38,39,40} As plantas do gênero, a *E. uniflora* (IC₅₀ 0,2 μ g mL⁻¹),⁴¹ *E. dysenterica* (IC₅₀ 0,46 μ g mL⁻¹)⁴² e a *E. puniceifolia* (2,9 μ g mL⁻¹)⁴³ exibiram forte e moderado potencial inibitório da α -glicosidase. Entretanto, os resultados não se reproduziram em análises de outros trabalhos.^{31,44,45} A avaliação de plantas conhecidas na família pelo potencial frutífero para o consumo *in natura* ou na forma de suco, como a *Psidium guineenses* (araçá do campo), *Psidium cattleianum* (araçá do vermelho) e *Syzygium cumin* (jamboleiro) foi observada baixa atividade.^{46,43,47,48, 49,50}

A família Fabaceae é uma das mais representativas no Brasil⁵¹ e foi muito citada no levantamento. No país são catalogadas aproximadamente 223 gêneros e 2844 espécies, sendo 16 gêneros e 1540 espécies de ocorrência exclusivas.^{28,29} No estudo, são destacados os extratos da casca da semente de *Arachis hypogaea*

(amendoim), hidrometanólica da *Bauhinia fortificata* (pata-de-vaca), etanólico da casca do caule de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão-verdadeiro)⁵² e caule da *Hymenaea stigonocarpa* (jatobá do cerrado) que exibiram IC₅₀ 26,2,⁵³ 298,3,⁵⁴ 0,61 μ g mL⁻¹⁴² e 31 μ g equivalente de ácido gálico por mililitro,⁵⁵ respectivamente. Já o extrato hexânico da *B. fortificata* exibiu potencial menor em comparação ao extrato hidrometanólico da mesma espécie em outro estudo, com 40% de capacidade inibitória.⁴⁹

Na Tabela 2 são apresentados mais dados das plantas coletadas no Brasil avaliadas *in vitro* da α -glicosidase, considerando a eficácia inibitória para as famílias, espécies, partes ou produtos e os solventes utilizados na elaboração dos extratos. Além da efetividades dos extratos, muitos metabólitos, como o Lonchocarpeno (**15**), 3,5-dimetoxi-4'-*O*-prenil-*trans*-etilbeno (**16**) da *Deguelia rufescens* (Fabaceae),⁵⁶ o éster butílico do ácido 3,5-di-*O*-cafeoilquinóico (**17**), éster butílico do ácido 4,5-di-*O*-cafeoilquinóico (**18**), luteolina (19), 3'4',5,7-Tetraidroxil-3-metoxiflavona (**20**), quercetina (**21**) da *S. americanum* (Solanaceae) e o *N-trans-p*-coumaroil octopamina (**22**) e *N-trans-p*-coumaroil tiramina (**23**) de *E. crotonoides* induziram inibição potente dependente da concentração da enzima e são destacados na Figura 6.

Os gêneros *Morus* (Moraceae) e o *Cedrela* (Meliaceae) se apresentam como promissores para a inibição da enzima pela diversidade de espécies e indicações de uso tradicional no Brasil e China.⁸³ O *Morus* também é conhecido pela identificação do 1-desoxinjirimicina na *Morus alba*,⁸⁴ um inibidor da glicosidase comercializado atualmente como alternativa de fármaco para o DM. Entretanto, no Brasil, somente foi reportada a avaliação com a *Morus nigra* (amora-preta). Neste estudo, o extrato aquoso, etanólico e hexânico das folhas exibiram eficácia de IC₅₀ 297,50, 188,30 e 448,70 μ g mL⁻¹, respectivamente.⁴² Já o *Cedrela*, a *Cedrela odorata* usada tradicionalmente na região amazônica, exibiu eficácia *in vitro* maior que a acarbose e contribuição positiva na diminuição da hiperglicemia e dos danos oxidativos do diabetes *in vivo* em Ratos.⁷³

Em geral, muitas espécies descritas para o uso na hiperglicemia na medicina tradicional têm demonstrado eficácia na inibição da α -glicosidase. Os mecanismos pelos quais essas plantas atuam diante da enzima não são tão claros, embora, tenham sido mostrados vários componentes químicos como os flavonoides, terpenos, estilbenóides e catecóis como os principais responsáveis pela redução da glicemia. Não obstante, evidencia-se a necessidade de mais pesquisas para confirmar cientificamente a eficácia e uso seguro dessas espécies.

Portanto, este levantamento demonstra que a flora brasileira é uma fonte promissora ainda pouco explorada para a descoberta de inibidores mais baratos e eficazes da α -glicosidase para pessoas com níveis elevados de glicose no sangue e apontam para a necessidade de mais estudos de investigação, a fim do desenvolvimento de terapêuticos para o DM.

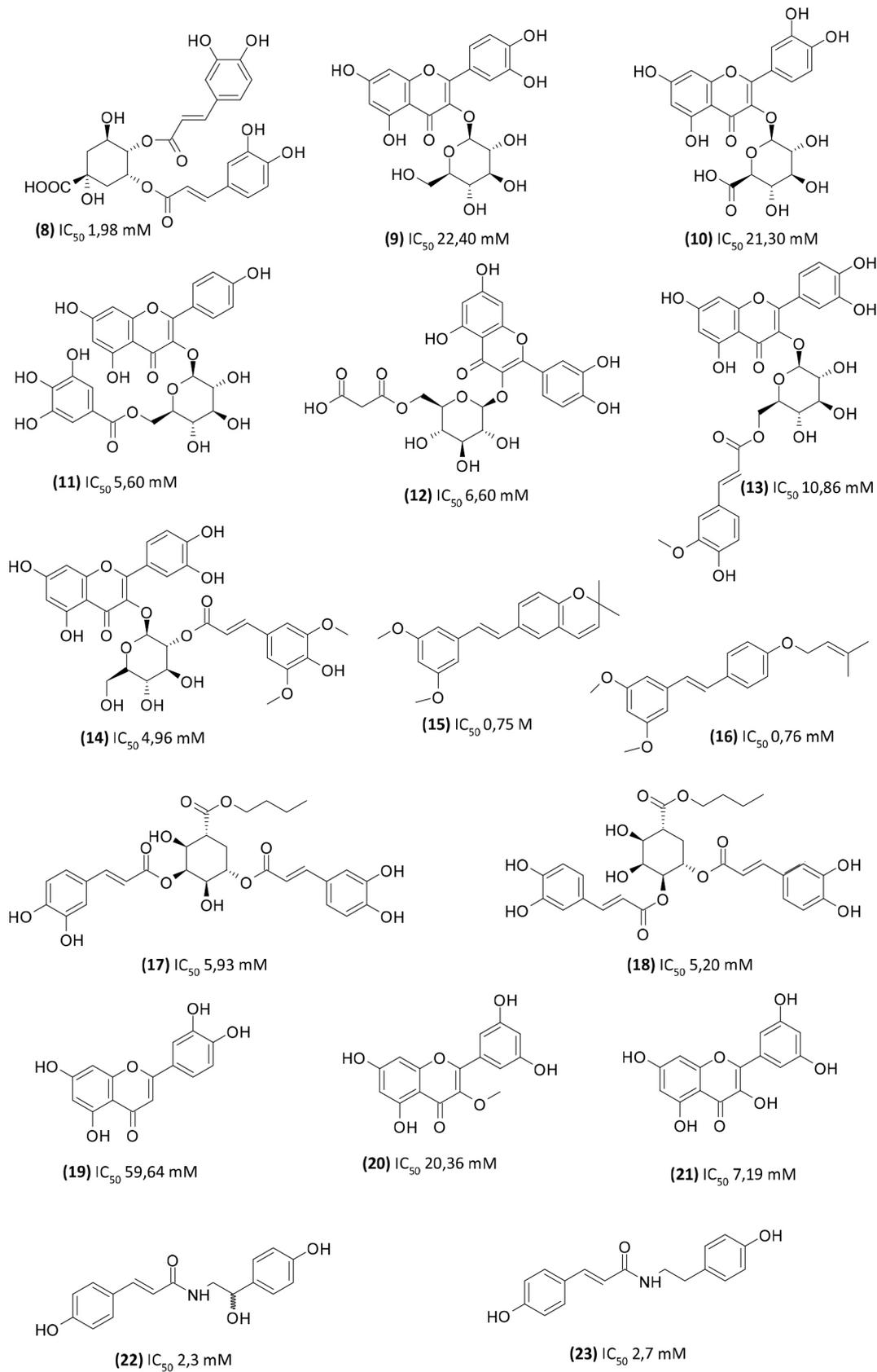


Figura 6. Produtos naturais com potencial inibitório da α -glicosidase

Tabela 2. Plantas brasileiras avaliadas *in vitro* com α -glicosidase

| Família | Espécie | Parte/Produto | Extrato (Solvente) | Resultados | Ref. | |
|---------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---|--|----|
| Alismataceae | <i>Echinodorus grandiflorus</i> | Folhas | Etanol | 29,8% de Inibição | 49 | |
| | | | Hexano | 29,1% de inibição | | |
| Anacardiaceae | <i>Schinus terebinthifolia</i> | Folha | Etanol | IC ₅₀ 16,13 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 57 | |
| | | Raiz | | IC ₅₀ 31,16 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | Caule | | IC ₅₀ 33,01 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | <i>Spondias tuberosa</i> | Polpa da fruta | Metanol | - | 44 | |
| | <i>Spondias sp.</i> | | Hidrometanólico | IC ₅₀ 1,47 mg mL ⁻¹ | 47 | |
| Annonaceae | <i>Annona muricata</i> | Fruta | Acetato de etila | IC ₅₀ 413,1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 58 | |
| | | | Butanol | IC ₅₀ 817,4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | <i>Annona cassiflore</i> | Casca da Fruta | Acetato de etila | IC ₅₀ 554,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 59 | |
| | | | Butanol | IC ₅₀ 787,8 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | Polpa da fruta | Metanol | IC ₅₀ 1,3 mg mL ⁻¹ | 44 | |
| | | | Metanol purificado C-18 | IC ₅₀ 1,8 mg mL ⁻¹ | | |
| | <i>Allamanda blanchetti</i> | Folhas | Hexano | IC ₅₀ 13,53 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 | |
| | | Frutas | | IC ₅₀ 103,20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | <i>Tabernaemontana solanifolia</i> | Folhas | Hexano | IC ₅₀ 295,80 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 | |
| Apocynaceae | <i>Hancornia speciosa</i> | Folhas | Etanol | IC ₅₀ 10,41 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 | |
| | | | Hexano | IC ₅₀ 15,56 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | | Acetato de etila | IC ₅₀ 0,4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | | Diclorometano/Acetato de etila | IC ₅₀ 0,68 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | | Diclorometano | IC ₅₀ 0,69 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | | Acetato de etila/metanol | IC ₅₀ 0,7 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | | Etanol | IC ₅₀ 0,73 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 60 | |
| | | | Metanol | IC ₅₀ 0,74 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | <i>Himatanthus drasticus</i> | Latex | Fração hidroalcoólica | IC ₅₀ 0,071 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 61 |
| | | | | Fração hidroalcoólica em fase sólida (C-18) | IC ₅₀ 0,072 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | |
| | <i>Euterpe oleracea</i> | | Metanol/água | - | 62 | |
| | <i>Scheelea phalerata</i> | | Metanol/água | IC ₅₀ 0,5 mg mL ⁻¹ | 44 | |
| Arecaceae | <i>Astrocaryum aculeatum</i> | Frutas | Metanol/água | IC ₅₀ 1,2 mg mL ⁻¹ | 44 | |
| | <i>Butia odorata</i> | | Etanol | 50,3% de inibição | 50 | |
| | <i>Butia capitata</i> | | Metanol/água | IC ₅₀ 1,2 mg mL ⁻¹ | 44 | |
| | <i>Mauritia flexuosa</i> | | Metanol/água | IC ₅₀ 1,9 mg mL ⁻¹ | 44 | |
| | | | | | | |
| Aquifoliaceae | <i>Ilex paraguariensis</i> | Folhas | Água | 84% de inibição | 63 | |
| | <i>Eremanthus crotonoides</i> | | Acetato de etila | IC ₅₀ 34,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 64 | |
| | <i>Arctium lappa</i> | | Etanol | 25,2% de inibição | 49 | |
| | | | Hexano | 20,8% de inibição | | |
| Asteraceae | <i>Chamomilla recutita</i> | Folhas | Etano | 24,1% de inibição | 49 | |
| | | | Hexano | 26,2% de inibição | | |
| | <i>Baccharis trimerae</i> | | Metanol | 47,3% de inibição | 65 | |
| | | | Etanol | - | | |
| Cactaceae | <i>Opuntia ficus-indica</i> | Polpa da fruta | Etanol/água | 70% de inibição | 66 | |
| | <i>Pilosocereus pachycladus</i> | Polpa da fruta | Etanol/água | 44% de inibição | 66 | |
| Caryocaraceae | <i>Caryocar brasiliense</i> | Cascas de frutas | Fração | pIC ₅₀ 4,8 | 67 | |
| Combretaceae | <i>Terminalia phaeocarpa</i> | Folhas | Fração Metanol | pIC ₅₀ 5,79 | 68 | |

Tabela 2. Plantas brasileiras avaliadas in vitro com α -glicosidase (cont.)

| Família | Espécie | Parte/Produto | Extrato (Solvente) | Resultados | Ref. | |
|---|--|------------------------------|--|--|--|----|
| Combretaceae | | | Fração Ac. Etila | pIC ₅₀ 5,74 | 68 | |
| Curcubitaceae | <i>Momordica charantia</i> | Folhas | Etanol | 26,9% de inibição | 49 | |
| | | | Hexano | 18,1 % de inibição | | |
| | <i>Stryphnodendron adstringens</i> | Casca do caule | Etanol | IC ₅₀ 0,61 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 | |
| | <i>Bauhinia pulchella</i> | - | - | - | 69 | |
| | <i>Bauhinia fortificata</i> | Folhas | Hexano | 40% de inibição | 49 | |
| | | | Metanol/água | IC ₅₀ 298,34 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 54 | |
| Fabaceae | <i>Hymenaea stigonocarpa</i> | Farinha do jatobá do cerrado | Acetona/água | IC ₅₀ 31 $\mu\text{g equiv. de ácido gálico mL}^{-1}$ | 55 | |
| | <i>Deguelia rufescens</i> | Folhas | Etanol | - | 56 | |
| | <i>Tamarindus indica</i> | Frutas | Metanol/água | - | 44 | |
| | <i>Anadenanthera colubrina (Vell.)</i> | Tronco | Metanol-acetonitrila (80/20) em ultrasom | IC ₅₀ 19,04 $\mu\text{g/mL}$ | 70 | |
| | <i>Arachis hypogaea</i> | Casca da semente | Etanol | IC ₅₀ 26,2 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 53 | |
| Humiriaceae | <i>Endopleura uchi</i> | Frutas | Metanol/água | IC ₅₀ 0,5 mg mL^{-1} | 44 | |
| Lamiaceae | <i>Rosmarinus officinalis</i> | Folhas | Etanol | 29,6% de inibição | 49 | |
| | | | Hexano | 35% de inibição | | |
| | <i>Plectranthusneo chilus</i> | Folhas | Aquoso | IC ₅₀ 48,11 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 | |
| Hexano | | | IC ₅₀ 30,63 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | | |
| Malpighiaceae | <i>Malpighia marginata</i> | Farinha do bagaço da fruta | Metanol | IC ₅₀ 78,51 $\mu\text{mol/min.g de matéria seca}$ | 71 | |
| | <i>Byrsonima crassifolia</i> | Fruta | Solução aquosa de etanol (95%) | 18,9 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 72 | |
| Malvaceae | <i>Theoboma grandiflorum</i> | Polpa da fruta | Água- purificado com poliamida | IC ₅₀ 2,1 $\mu\text{g EQ. Catequina mL}^{-1}$ | 31 | |
| | | | Água- purificado com cartucho C-18 | IC ₅₀ 1,6 $\mu\text{g EQ catequina mL}^{-1}$ | | |
| Meliaceae | <i>Cedrela odorata</i> | Folhas | Etanol | IC ₅₀ 84,7 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 73 | |
| Moraceae | <i>Morus nigra</i> | Folhas | Aquoso | IC ₅₀ 297,50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 | |
| | | | Etanol | IC ₅₀ 188,30 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | | Hexano | IC ₅₀ 448,70 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| Myristicaceae | <i>Virola venosa</i> | Folhas | Acetato de etila/metano | IC ₅₀ 15,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 74 | |
| | | | Acetato de etila/metanol | IC ₅₀ 12,3 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | | Metanol | IC ₅₀ 11,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | |
| | | | | | | |
| | <i>Campomanesia phaea</i> | Polpa da fruta | Água- purificado com poliamida | IC ₅₀ 1,1 $\mu\text{g EQ. Catequina mL}^{-1}$ | 31 | |
| Água- purificado em C-18 | | | IC ₅₀ 1,1 $\mu\text{g EQ. Catequina mL}^{-1}$ | | | |
| Água | | | IC ₅₀ 0,3 mg mL^{-1} IC ₅₀ 0,2 mg mL^{-1} | 44 | | |
| Myrtaceae | <i>Myrciaria strigipes</i> | Folhas | Etanol | IC ₅₀ 40,66 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 32 | |
| | | Polpa da fruta | | IC ₅₀ 10,7 $\mu\text{g EQ. Catequina mL}^{-1}$ | 31 | |
| | <i>Myrciaria cauliflora</i> | Fruta | | IC ₅₀ 0,5 $\mu\text{g EQ. Catequina } \mu\text{L}^{-1}$ | 34 | |
| | | Pele da fruta | Água | IC ₅₀ 0,8 $\mu\text{g EQ. Catequina } \mu\text{L}^{-1}$ | | |
| | | Polpa | | IC ₅₀ 0,3 $\mu\text{g EQ. Catequina } \mu\text{L}^{-1}$ | | |
| | | | Sementes | | IC ₅₀ 0,2 $\mu\text{g EQ. Catequina } \mu\text{L}^{-1}$ | |
| | <i>Myrciaria dubia</i> | Polpa da fruta | | Água | IC ₅₀ 1,67 $\mu\text{g EQ. Catequina mL}^{-1}$ | 31 |
| IC ₅₀ 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | | | | | 33 | |
| <i>Myrcia rubella</i> | Folhas | | Acetato de etila | IC ₅₀ 4,36 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 35 | |

Tabela 2. Plantas brasileiras avaliadas *in vitro* com α -glicosidase (cont.)

| Família | Espécie | Parte/Produto | Extrato (Solvente) | Resultados | Ref. |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|---|--|----------|
| Myrtaceae | <i>Myrciaria cauliflora</i> | Sementes | Água | IC ₅₀ 0,2 µg EQ. Catequina µL ⁻¹ | 34 |
| | <i>Myrciaria dubia</i> | Polpa da fruta | Água | IC ₅₀ 1,67 µg EQ. Catequina mL ⁻¹ IC ₅₀ 50 µg mL ⁻¹ | 31 33 |
| | <i>Myrcia rubella</i> | Folhas | Acetato de etila | IC ₅₀ 4,36 µg mL ⁻¹ | 35 |
| | <i>Myrcia guianensis</i> | Folhas | Acetato de etila | IC ₅₀ 7,8 µg mL ⁻¹ | 35 |
| | <i>Myrcia virgata</i> | Folhas | Acetato de etila | IC ₅₀ 6,29 µg mL ⁻¹ | 35 |
| | <i>Myrcia vestita</i> | Folhas | Acetato de etila | IC ₅₀ 13,6 µg mL ⁻¹ | 35 |
| | <i>Myrcia torta</i> | Folhas | Acetato de etila | IC ₅₀ 5,31 µg mL ⁻¹ | 35 |
| | <i>Myrcia variabilis</i> | Folhas | Acetato de etila | IC ₅₀ 3,17 µg mL ⁻¹ | 35 |
| | <i>Myrcia palustres</i> | Folhas | Acetato de etila | - | 36 |
| | <i>Myrcia multiflora</i> | Folhas | Extrato por decocção | IC ₅₀ 79,9 µg mL ⁻¹ | 37 |
| | | Folha | Etanol | IC ₅₀ 0,77 µg mL ⁻¹ | 42 |
| | | Polpa da fruta | Hexano | IC ₅₀ 500,0 µg mL ⁻¹ | 45 |
| | <i>Eugenia dysenterica</i> | | Água | IC ₅₀ 0,46 µg mL ⁻¹ | |
| | | | Etanol/água | IC ₅₀ 5,7 mg mL ⁻¹ | 44 |
| | | Fruta | Metanol/água | IC ₅₀ 0,5 mg mL ⁻¹ | |
| | | | Água | IC ₅₀ 1,4 µg EQ. Catequina mL ⁻¹ | 31 |
| | | Folhas | Etanol | IC ₅₀ 0,26 µg mL ⁻¹ | 41 |
| | | Pó da fruta | Metanol/água | IC ₅₀ 1,15 mg mL ⁻¹ | 47 |
| | <i>Eugenia uniflora</i> | Polpa da fruta | Metanol/água/acetato de etila | IC ₅₀ 8,6 mg mL ⁻¹ | 48 |
| | | Fruta | Suco | 69,47 % de inibição | 75 |
| | <i>Eugenia puniceifolia</i> | Folhas | Água | IC ₅₀ 2,9 µg mL ⁻¹ | 43 |
| | <i>Eugenia Stipitata</i> | Fruta | Metanol/água | IC ₅₀ 0,6 mg mL ⁻¹ | 44 |
| | <i>Eugenia involucrata</i> | Folhas | Acetato de etila | IC ₅₀ 31,25 ± 0,15 mg mL ⁻¹ | 76 |
| | | | Hidrometanólico | IC ₅₀ 44,19 mg mL ⁻¹ | |
| | <i>Plinia cauliflora</i> | Fruta | Suco | 57,91% de inibição | 75 |
| | <i>Psidium guineenses</i> | Fruta | Metanol/água | IC ₅₀ 1,0 mg mL ⁻¹ | 44 |
| | <i>Psidium cattleianum</i> | Fruta | Etanol | 83% de inibição | 50 |
| | Polpa da fruta | Metanol/água/acetato de etila | IC ₅₀ 10,3 mg mL ⁻¹ | 48 | |
| <i>Syzygium cumin</i> | | Etanol | 33,8% de inibição | | |
| | Folhas | Hexano | 31,7% de inibição | 49 | |
| | Polpa da fruta | Metanol/água | IC ₅₀ 2,37 mg mL ⁻¹ | 47 | |
| Oxalidaceae | <i>Averrhoa carambola</i> | Fruta | Metanol/água | IC ₅₀ 2,0 mg mL ⁻¹ | 44 |
| | <i>Passiflora nitida</i> | Folhas | Metanol/água | IC ₅₀ 6,78 µg mL ⁻¹ | 77 |
| | <i>Passiflora ligularis</i> | Fruta | Metanol/água | IC ₅₀ 2,1 mg mL ⁻¹ | 44 |
| | <i>Passiflora alata</i> | Fruta | Metanol/água | IC ₅₀ 3,5 mg mL ⁻¹ | 44 |
| Passifloraceae | <i>Passiflora tenuiflora</i> | Polpa da fruta | Água- purificado com poliamida | IC ₅₀ 2,6 µg EQ. Catequina mL ⁻¹ | 31 |
| | | | Água- purificado com C-18 | IC ₅₀ 1,4 µg EQ. Catequina mL ⁻¹ | |
| | | | Metanol | - | |
| | | | Acetonitrila | - | |
| Rosaceae | <i>Malus domestica</i> | Fruta | Acetato de Etila | IC ₅₀ 67 µg mL ⁻¹ | 78 |
| | | | Metanol | IC ₅₀ 32,12 µg mL ⁻¹ | |
| | | | Metanol- Extrato Purificado | IC ₅₀ 19,01 µg mL ⁻¹ | |
| | <i>Fragaria Xananassai</i> | Fruta | Acetona/água | 81% de inibição | 79 |

Tabela 2. Plantas brasileiras avaliadas in vitro com α -glicosidase (cont.)

| Família | Espécie | Parte/Produto | Extrato (Solvente) | Resultados | Ref. |
|---------------------------|------------------------------|----------------|---|---|----------------------|
| Rubiaceae | <i>Genipa americana</i> | Folhas | Etanol | IC ₅₀ 43,49 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 |
| | | | Hexano | IC ₅₀ 167,60 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | |
| | | Fruta | Hexano | IC ₅₀ 84,36 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | |
| | | | Solução aquosa de etanol (95%) | IC ₅₀ 38,8 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | |
| Sapotaceae | <i>Pouteria caimito</i> | Folhas | Etanol | IC ₅₀ 6,42 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 |
| | | Fruta | Metanol/água | - | 44 |
| | <i>Pouteria torta</i> | Folhas | Água | IC ₅₀ 0,22 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 |
| | | Casca do caule | Etanol | IC ₅₀ 1,85 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 |
| <i>Pouteria gardneri</i> | Folhas | Etanol | IC ₅₀ 4,03 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 | |
| <i>Pouteria ramiflora</i> | Folhas | Etanol | IC ₅₀ 2,64 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 42 | |
| Sapindaceae | <i>Paullinia cupana</i> | Pó da fruta | água | 70% de inibição | 80 |
| Solanaceae | <i>Solanum americanum</i> | Folhas | Acetato de etila | IC ₅₀ 103,34 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 81 |
| | | | Metanol/água | IC ₅₀ 3,1 mg mL^{-1} | 44 |
| | <i>Solanum sessiliflorum</i> | Fruta | Solução aquosa de etanol (95%) | IC ₅₀ 14,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 72 |
| | | | <i>Solanum crinitum</i> | Frutos | Extrato metanol/água |
| Theaceae | <i>Camellia sinensis</i> | Folhas | Etanol | IC ₅₀ 10,68 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | 41 |
| | | | Hexano | 30,3% de inibição | 49 |
| | | | Etanol | 38,5% de inibição | 63 |
| | | | Água | IC ₅₀ 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$ | |
| Zingiberaceae | <i>Zingiber officinale</i> | Caule | Hexano | 35% de inibição | 49 |
| Etanol | 25% de inibição | | | | |

4. Considerações Finais

Os inibidores da α -glicosidase demonstram como boa opção terapêutica a indivíduos com hiperglicemia ou tolerância à glicose diminuída. Dentro desse contexto, esta revisão se constituiu em apresentar as plantas brasileiras investigadas in vitro frente a enzima, considerada uma avaliação preliminar na verificação da eficácia de produtos naturais para a doença, sendo um material de referência para subsidiar novos estudos para a descoberta de medicamentos ou alimentos para o controle ou tratamento do diabetes mellitus a partir de produtos naturais ativos de plantas brasileiras.

Desta maneira, a partir da estratégia usada, ficou evidente o potencial de gêneros e espécies de ocorrência comum em biomas brasileiros para atuar como agentes terapêuticos para o DM. E, apesar desse cenário promissor, o esforço de pesquisadores, o uso tradicional e a diversidade de espécies, ainda é verificado um número pequeno de plantas brasileiras investigadas a capacidade inibitória da enzima em artigos científicos nas bases consultadas no período, principalmente se considerado o quantitativo de espécies catalogadas no território nacional.

Nessa perspectiva, a família Myrtaceae se destaca pelas inúmeras citações de plantas avaliadas com a α -glicosidase. Contudo, embora a maioria dessas plantas sejam descritas tradicionalmente para o DM e apesar de apresentarem certa

efetividade na inibição da enzima, ainda são necessários outros estudos para maiores conclusões, além de, esclarecimentos técnicos sobre o uso, preparo e finalidade.

Agradecimentos

Os autores são gratos ao CNPq, FAPESB e o IFBA-PRPGI (Edital 011/2021, 015/2021, 07/2021 e 25/2022) pelo suporte e apoio financeiro.

Referências

- Carvalho, A. C.; Diniz, M. F. F. M.; Mukherjee, R. Estudos da atividade antidiabética de algumas plantas de uso popular contra o diabetes no Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia* **2005**, *86*, 11. [Link]
- De Melo, E. B.; Carvalho, I. Alpha e beta-glicosidases como alvos moleculares para desenvolvimento de farmacos. *Química Nova* **2006**, *29*, 840. [Link]
- 3International Diabetes Federation. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>>. Acesso em: 23 julho 2020.
- International Diabetes Federation. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>>. Acesso em: 23 julho 2020.

5. Reuser, A. J. J.; Wisselaar, H. A. An evaluation of the potential side-effects of α -glucosidase inhibitors used for the management of diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation* **1994**, *24*, 19. [Crossref] [PubMed]
6. Van De Laar, F. A.; Lucassen, P. L.; Akkermans, R. P.; Van De Lisdonk, E. H.; Rutten, G. E.; VanWeel, C. α -Glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 154. [Crossref] [PubMed]
7. Nasution, B. R.; Aththorick, T. A.; Rahayu, Suci. Medicinal plants used in the treatment of diabetes in karo ethnic, north sumatra, indonesia. *E&ES* **2018**, *130*, 012038. [Crossref]
8. Figueiredo-González, M.; Grosso, C.; Valentão, P.; Andrade, P. B. α -Glucosidase and α -amylase inhibitors from *Myrcia* spp.: a stronger alternative to acarbose?. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2016**, *118*, 322. [Crossref] [PubMed]
9. Brasil. Ministério do Meio Ambiente. Disponível em: <<https://www.mma.gov.br/biodiversidade.html>>. Acesso em: 24 julho 2020.
10. Derosa, G.; Maffioli, P. α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Archives of medical science: AMS* **2012**, *8*, 899. [Crossref] [PubMed]
11. Göke, B.; Fuder, H.; Wieckhorst, G.; Theiss, U.; Stridde, E.; Littke, T.; Lückner, P. W. Voglibose (AO-128) is an efficient α -glucosidase inhibitor and mobilizes the endogenous GLP-1 reserve. *Digestion* **1995**, *56*, 493. [Crossref] [PubMed]
12. Standl, E.; Scherthaner, G.; Rybka, J.; Hanefeld, M.; Raptis, S. A.; Naditch, L. Improved glycaemic control with miglitol in inadequately-controlled type 2 diabetics. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2001**, *51*, 205. [Crossref] [PubMed]
13. Di Carli, M. F.; Janisse, J.; Grunberger, G.; Ager, J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* **2003**, *41*, 1387. [Crossref] [PubMed]
14. Alves da Conceição, R.; da Silva, P. N.; Barbosa, M. L. C. Fármacos para o tratamento do diabetes tipo II: uma vista ao passado e um olhar para o futuro. *Revista Virtual de Química* **2017**, *9*, 514. [Crossref]
15. Araújo, L. M. B.; Britto, M. M.; da Cruz, P.; Thomaz, R. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* **2000**, *44*, 509. [Crossref]
16. de Melo, E. B.; da Silveira Gomes, A.; Carvalho, I. α - and β -Glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277. [Crossref]
17. Floris, A. V.; Peter, L. L.; Reinier, P. A.; Eloy, H. V.; Guy, E. R.; Chris, V. W. α -Glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 154. [Crossref] [PubMed]
18. Choudhury, H.; Pandey, M.; Hua, C. K.; Mun, C. S.; Jing, J. K.; Kong, L.; Pichika, M. R. An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of traditional and complementary medicine* **2018**, *8*, 361. [Crossref] [PubMed]
19. Matos, M. C. G.; Branchtein, L. O uso de antidiabéticos orais no paciente com diabetes mellitus e doença cardíaca. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* **2006**, *15*, 1. [Link]
20. Kumar, S.; Narwal, S.; Kumar, V.; Prakash, O. α -glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treat diabetes. *Pharmacognosy Reviews* **2011**, *5*, 19. [Crossref] [PubMed]
21. Kameda, Y.; Asano, N.; Yoshikawa, M.; Matsui, K. Valienamine as an α -glucosidase inhibitor. *The Journal of antibiotics* **1980**, *33*, 1575. [Crossref] [PubMed]
22. Walker, J. M.; Winder, J. S.; Kellam, S. J. High-throughput microtiter plate-based chromogenic assays for glycosidase inhibitors. *Applied Biochemistry and Biotechnology* **1993**, *38*, 141. [Crossref] [PubMed]
23. Watanabe, J.; Kawabata, J.; Kurihara, H.; Niki, R. Isolation and identification of α -glucosidase inhibitors from tochiucha (*Eucommia ulmoides*). *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **1997**, *61*, 177. [Crossref]
24. Halvorson, H. α -Glucosidase from yeast. In *Methods in Enzymology* **1966**, *8*, 559. [Crossref]
25. Shinde, J.; Taldone, T.; Barletta, M.; Kunaparaju, N.; Hu, B.; Kumar, S.; Zito, S. W. α -Glucosidase inhibitory activity of *Syzygium cumini* (Linn.) Skeels seed kernel in vitro and in Goto-Kakizaki (GK) rats. *Carbohydrate Research* **2008**, *343*, 1278. [Crossref] [PubMed]
26. Zappi, D. C.; Filardi, F. L. R.; Leitman, P.; Souza, V. C.; Walter, B. M.; Pirani, J. R.; Forzza, R. C. Growing knowledge: an overview of seed plant diversity in Brazil. *Rodriguésia* **2015**, *66*, 1085. [Crossref]
27. Ministério do Meio Ambiente. Disponível em: <<https://www.mma.gov.br/biomas/cerrado>>. Acesso em: 25 julho 2020.
28. Flora do Brasil 2020 em construção. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB171>>. Acesso em 02 dezembro 2019.
29. Judd, W. S.; Campbell, C. S.; Kellogg, E. A.; Stevens, P. F.; Donoghue, M. J. *Sistemática Vegetal: Um Enfoque Filogenético*, 3a. ed., Artmed Editora: Porto Alegre, 2009.
30. Pepato, M. T.; Oliveira, J. R.; Kettelhut, I. C.; Migliorini, R. H. Assessment of the antidiabetic activity of *Myrcia uniflora* extracts in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes Research* **1993**, *22*, 49. [PubMed]
31. Balisteiro, D. M.; de Araujo, R. L.; Giacaglia, L. R.; Genovese, M. I. Effect of clarified Brazilian native fruit juices on post prandial glycemia in healthy subjects. *Food research international* **2017**, *100*, 196. [Crossref] [PubMed]
32. Faitanin, R. D.; Gomes, J. V.; Rodrigues, P. M.; de Menezes, L. F. T.; Neto, Á. C.; Gonçalves, R. C.; Jamal, C. M. Chemical study and evaluation of antioxidant activity and α -glucosidase inhibition of *Myrciaria strigipes* O. Berg (Myrtaceae). *Journal of Applied Pharmaceutical Science* **2018**, *8*, 120. [Crossref]
33. Fujita, A.; Sarkar, D.; Wu, S.; Kellenly, E.; Shetty, K.; Genovese, M. I. Evaluation of phenolic-linked bioactives of camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh) for antihyperglycemia, antihypertension, antimicrobial properties and cellular rejuvenation. *Food Research International* **2015**, *77*, 194. [Crossref]
34. Alezandro, M. R.; Dubé, P.; Desjardins, Y.; Lajolo, F. M.; Genovese, M. I. Comparative study of chemical and phenolic compositions of two species of jaborcaba: *Myrciaria jaborcaba*

- (Vell.) Berg and *Myrciaria cauliflora* (Mart.) O. Berg. *Food Research International* **2013**, *54*, 468. [[Crossref](#)]
35. Lima, R. D. C. L.; Kato, L.; Kongstad, K. T.; Staerk, D. Brazilian insulin plant as a bifunctional food: Dual high-resolution PTP1B and α -glucosidase inhibition profiling combined with HPLC-HRMS-SPE-NMR for identification of antidiabetic compounds in *Myrcia rubella* Cambess. *Journal of Functional Foods* **2018**, *45*, 444. [[Crossref](#)]
 36. Wubshet, S. G.; Moresco, H. H.; Tahtah, Y.; Brighente, I. M.; Staerk, D. High-resolution bioactivity profiling combined with HPLC-HRMS-SPE-NMR: α -Glucosidase inhibitors and acetylatedellagic acid rhamnosides from *Myrcia palustris* DC. (Myrtaceae). *Phytochemistry* **2015**, *116*, 246. [[Crossref](#)]
 37. Oliveira, E. S. C.; Pontes, F. L. D.; Acho, L. D. R.; Rosário, A. S.; Silva, B. J. P.; Bezerra, J. A.; Campos, F. R.; Lima, E. S.; Machado, M. B. qNMR quantification of phenolic compounds in dry extract of *Myrcia multiflora* leaves and its antioxidant, anti-AGE, and enzymatic inhibition activities. *Analysis* **2021**, *201*, 114109. [[Crossref](#)]
 38. Ramos, A. S.; Mar, J. M.; Silva, L. S.; Acho, L. D. R.; Silva, B. J. P.; Lima, E. S.; Campelo, P. H.; Sanches, E. A.; Bezerra, J. A.; Chaves, F. C. M.; Campos, F. R.; Machado, M. B. Pedraume caá fruit: An Amazon cherry rich in phenolic compounds with antiglycant and antioxidant properties. *Food Research International* **2019**, *123*, 674. [[Crossref](#)]
 39. Araujo, N. M. P.; Arruda, H. S.; Farias, D.P.; Molina, G.; Pereira, G. A.; Pastore, G. M. Plants from the genus *Eugenia* as promising therapeutic agents for the management of diabetes mellitus: A review. *Food Research International* **2021**, *142*, 10182. [[Crossref](#)]
 40. Araújo, F. F. I.; Neri-Numa, A.; Farias, D. P.; Cunha, G. R. M. C.; Pastore, G. M. Wild Brazilian species of *Eugenia* genera (Myrtaceae) as an innovation hotspot for food and pharmacological purposes. *Food Research International* **2019**, *121*, 57. [[Crossref](#)]
 41. Vinholes, J.; Vizzotto, M. Synergisms in Alpha-glucosidase Inhibition and Antioxidant Activity of *Camellia sinensis* L. Kuntze and *Eugenia uniflora* L. Ethanollic Extracts. *Pharmacognosy Research* **2017**, *9*, 101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 42. De Souza, P. M.; de Sales, P. M.; Simeoni, L. A.; Silva, E. C.; Silveira, D.; de Oliveira Magalhães, P. Inhibitory activity of α -amylase and α -glucosidase by plant extracts from the Brazilian cerrado. *Planta Medica* **2012**, *78*, 393. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 43. Galeno, D. M. L.; Carvalho, R. P.; Boleti, A. P. A.; Lima, A. S.; de Almeida, P. D. O.; Pacheco, C. C.; ...Lima, E. S. Extract from *Eugenia punicifolia* is an antioxidant and inhibits enzymes related to metabolic syndrome. *Applied biochemistry and biotechnology* **2014**, *172*, 311. [[Crossref](#)]
 44. Goncalves, A. E. S. S.; Lajolo, F. M.; Genovese, M. I. Chemical composition and antioxidant/antidiabetic potential of Brazilian native fruits and commercial frozen pulps. *Journal of agricultural and food chemistry* **2010**, *58*, 4666. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 45. Daza, L. D.; Fujita, A.; Granato, D.; Fávoro-Trindade, C. S.; Genovese, M. I. Functional properties of encapsulated Cagaita (*Eugenia dysenterica* DC.) fruit extract. *Food bioscience* **2017**, *18*, 15. [[Crossref](#)]
 46. De Azevêdo, J. C. S.; Fujita, A.; de Oliveira, E. L.; Genovese, M. I.; Correia, R. T. P. Dried camu-camu (*Myrciaria dubia* HBK McVaugh) industrial residue: A bioactive-rich Amazonian powder with functional attributes. *Food Research International* **2014**, *62*, 934. [[Crossref](#)]
 47. Correia, R. T.; Borges, K. C.; Medeiros, M. F.; Genovese, M. I. Bioactive compounds and phenolic-linked functionality of powdered tropical fruit residues. *Food Science and Technology International* **2012**, *18*, 539. [[Crossref](#)]
 48. Borges, K. C.; Bezerra, M. D. F.; Rocha, M. P.; Silva, E. S. D.; Fujita, M. I.; Genovese, A.; Correia, R. P. Freshand spray dried pitanga (*Eugenia uniflora*) and jambolan (*Syzygium cumini*) pulps are natural sources of bioactive compounds with functional attributes. *Journal of Probiotics & Health* **2016**, *4*, 1. [[Crossref](#)]
 49. Franco, R. R.; Carvalho, D. S.; De Moura, F. B. R.; Justino, A. B.; Silva, H. C. G.; Peixoto, L. G.; Espindola, F. S. Antioxidant and anti-glycation capacities of some medicinal plants and their potential inhibitory against digestive enzymes related to type 2 diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology* **2018**, *215*, 140. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 50. Vinholes, J.; Reis, S. F.; Lemos, G.; Barbieri, R. L.; de Freitas, V.; Franzon, R. C.; Vizzotto, M. Effect of in vitro digestion on the functional properties of *Psidium cattleianum* Sabine (araçá), *Butia odorata* (Barb. Rodr.) Noblick (butiá) and *Eugenia uniflora* L. (pitanga) fruit extracts. *Food & function* **2018**, *9*, 6380. [[Crossref](#)]
 51. Rauber, C. R.; Lima, L. C. P.; Caxambu, M. G.; Temponi L. G. Synopsis of leguminosae from Iguacu National Park, Parana, Brazil. *Phytotaxa* **2021**, *501*, 245. [[Crossref](#)]
 52. Ferreira, E. C. As propriedades medicinais e bioquímicas da planta *Stryphnodendron Adstringens* “Barbatimão”. *Biológicas & Saúde* **2013**, *3*, 11. [[Crossref](#)]
 53. de Camargo, A. C.; Regitano-d’Arce, M. A. B.; Shahidi, F. Phenolic Profile of Peanut By-products: Antioxidant Potential and Inhibition of Alpha-Glucosidase and Lipase Activities. *Journal of the American Oil Chemists’ Society* **2017**, *94*, 959. [[Crossref](#)]
 54. Ferreres, F.; Gil-Izquierdo, A.; Vinholes, J.; Silva, S. T.; Valentão, P.; Andrade, P. B. *Bauhinia forficata* Link authenticity using flavonoids profile: Relation with their biological properties. *Food Chemistry* **2012**, *134*, 894. [[Crossref](#)]
 55. da Silva, C. P.; Soares-Freitas, R. A. M.; Sampaio, G. R.; Santos, M. C. B.; do Nascimento, T. P.; Cameron, L. C.; Arêas, J. A. G. Identification and action of phenolic compounds of Jatobá-do-cerrado (*Hymenae astignocarpa* Mart.) on α -amylase and α -glucosidase activities and flour effect on glycemic response and nutritional quality of breads. *Food Research International* **2019**, *116*, 1076. [[Crossref](#)]
 56. Pereira, A. C.; Arruda, M. S.; da Silva, E. A.; da Silva, M. N.; Lemos, V. S.; Cortes, S. F. Inhibition of α -glucosidase and hypoglycemic effect of stilbenes from the Amazonian plant *Deguelia rufescens* var. urucu (Ducke) AMG Azevedo (Leguminosae). *Planta medica* **2012**, *78*, 36. [[Crossref](#)]
 57. da Rocha, P. D. S.; Boleti, A. P. A.; Vieira, M. C.; Carollo, C. A.; da Silva, D. B.; Estevinho, L. M.; Souza, K. P. Microbiological quality, chemical profile as well as antioxidant

- and antidiabetic activities of *Schinus terebin thifolius* Raddi. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* **2019**, *220*, 36. [Crossref]
58. Justino, A. B.; Miranda, N. C.; Franco, R. R.; Martins, M. M.; da Silva, N. M.; Espindola, F. S. Annona muricata Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with in vitro antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2018**, *100*, 83. [Crossref]
 59. Justino, A. B.; Pereira, M. N.; Vilela, D. D.; Peixoto, L. G.; Martins, M. M.; Teixeira, R. R.; Espindola, F. S. Peel of araticum fruit (*Annona crassiflora* Mart.) as a source of antioxidant compounds with α -amylase, α -glucosidase and glycation inhibitory activities. *Bioorganic Chemistry* **2016**, *69*, 167. [Crossref]
 60. Pereira, A. C.; Pereira, A. B. D.; Moreira, C. C.; Botion, L. M.; Lemos, V. S.; Braga, F. C.; Cortes, S. F. *Hancorniaspeciosa* Gomes (Apocynaceae) as a potential anti-diabetic drug. *Journal of Ethnopharmacology* **2015**, *161*, 30. [Crossref]
 61. Morais, F. S.; Canuto, K. M.; Ribeiro, P. R. V.; Silva, A. B.; Pessoa, O. D. L.; Freitas, C. D. T.; Alencar, N. M. N.; Oliveira, A. C.; Ramos, M. V. Chemical profiling of secondary metabolites from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel latex with inhibitory action against the enzymes α -amylase and α -glucosidase: In vitro and in silico assays. *Journal of Ethnopharmacology* **2020**, *253*, 112644. [Crossref]
 62. Gironés-Vilaplana, A.; Baenas, N.; Villañó, D.; Speisky, H.; García-Viguera, C.; Moreno, D. A. Evaluation of Latin-American fruits rich in phytochemicals with biological effects. *Journal of Functional Foods* **2014**, *7*, 599. [Crossref]
 63. Roberto, B. S.; Macedo, G. A.; Macedo, J. A.; Martins, I. M.; Nakajima, V. M.; Allwood, J. W.; McDougall, G. J. Immobilized tannase treatment alters polyphenolic composition in teas and their potential anti-obesity and hypoglycemic activities in vitro. *Food & Function* **2016**, *7*, 3920. [Crossref] [PubMed]
 64. Silva, E.; Lobo, J.; Vinther, J.; Borges, R.; Staerk, D. High-resolution α -glucosidase inhibition profiling combined with HPLC-HRMS-SPE-NMR for identification of antidiabetic compounds in *Eremanthus crotonoides* (Asteraceae). *Molecules* **2016**, *21*, 782. [Crossref] [PubMed]
 65. Souza, S. P. D.; Pereira, L. L.; Souza, A. A.; Santos, C. D. D. Inhibition of pancreatic lipase by extracts of *Baccharistrimera* (Less.) DC., Asteraceae: evaluation of antinutrients and effect on glycosidases. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2011**, *21*, 450. [Crossref]
 66. de Souza, R. L. A.; Santana, M. F.; de Macedo, E. M.; de Brito, E. S.; Correia, R. T. Physicochemical, bioactive and functional evaluation of the exotic fruits *Opuntia ficus-indica* and *Pilosocereu spachycladus* Ritter from the Brazilian caatinga. *Journal of Food Science and Technology* **2015**, *52*, 7329. [Crossref]
 67. Caldeira, A. S. P.; Mbiakop, U. C.; Pádua, R. M.; Venter, M.; Matsabisa, M. G.; Campana, P. R. V.; Cortes, S. F.; Braga, F. C. Bioguided chemical characterization of pequi (*Caryocar brasiliense*) fruit peels towards an anti-diabetic activity. *Food Chemistry* **2021**, *345*, 128734. [Crossref] [PubMed]
 68. Morais, F. S.; Canuto, K. M.; Ribeiro, P. R. V.; Silva, A. B.; Pessoa, O. D. L.; Freitas, C. D. T.; Alencar, N. M. N.; Oliveira, A. C.; Ramos, M. V. Polyphenol-rich extract and fractions of *Terminalia phaeocarpa* Eichler possess hypoglycemic effect, reduce the release of cytokines, and inhibit lipase, α -glucosidase, and α -amilase enzymes. *Journal of Ethnopharmacology* **2021**, *253*, 112644. [Crossref] [PubMed]
 69. Monteiro, A. O.; Carvalho, J. L.; Silva, H. C.; Nascimento, G. O.; Silva, A. M. A.; Maria Trevisan, T. S.; Pinheiro, G. M. S. *Bauhinia pulchella*: chemical constituents, antioxidant and alpha-glucosidase inhibitory activities. *Natural Product Research* **2022**, *36*, 1604. [Crossref] [PubMed]
 70. Costa, O. J.; Barbosa, R. S.; Soares, I. M.; Souza, E. E.; Gellen, L. F. A.; Lemos, J. P. P.; Aguiar, R. W. S.; Montel, A. L. B.; Ascêncio, S. D. Inhibitory effects of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan stem bark extract on $\hat{\pm}$ -glucosidase activity and oxidative stress. *Journal of Medicinal Plants Research* **2020**, *14*, 583. [Crossref]
 71. Marques, T. R.; Caetano, A. A.; Simão, A. A.; Castro, F. C. D. O.; Ramos, V. D. O.; Corrêa, A. D. Metanolic extract of *Malpighia emarginata bagasse*: phenolic compounds and inhibitory potential on digestive enzymes. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2016**, *26*, 191. [Crossref]
 72. Faria, J. V.; Valido, I. H.; Paz, W. H. P.; Silva, F. M. A.; Souza, A. D. L.; Acho, L. R. D.; Lima, E. S.; Boleti, A. P. A.; Marinho, J. V. N.; Salvador, M. J.; Santos, E. L.; Soares, P. K.; López-Mesas, M.; Maia, J. M. F.; Koolen, H. H. F.; Bataglion, G. A. Comparative evaluation of chemical composition and biological activities of tropical fruits consumed in Manaus, central Amazonia, Brazil. *Food Research International* **2021**, *139*, 109836. [Crossref] [PubMed]
 73. Giordani, M. A.; Collicchio, T. C. M.; Ascêncio, S. D.; de Oliveira Martins, D. T.; Balogun, S. O.; Bieski, I. G. C.; de França, S. A. Hydroethanolic extract of the inner stem bark of *Cedrela odorata* has low toxicity and reduces hyperglycemia induced by an overload of sucrose and glucose. *Journal of Ethnopharmacology* **2015**, *162*, 352. [Crossref] [PubMed]
 74. Fernandes, K. R. P.; Bittercourt, P. S.; Souza, A. D. L. D.; Souza, A. Q. L. D.; Silva, F. M. A. D.; Lima, E. S.; Koolen, H. H. F. Phenolic compounds from *Virola venosa* (Myristicaceae) and evaluation of their antioxidant and enzyme inhibition potential. *Acta Amazonica* **2019**, *49*, 48. [Crossref]
 75. Siebert, D. A.; Mello, F.; Alberton, M. D.; Vitali, L.; Micke, G. A. Determination of acetylcholinesterase and α -glucosidase inhibition by electrophoretically mediated microanalysis and phenolic profile by HPLC-ESI-MS/MS of fruit juices from Brazilian Myrtaceae *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel and *Eugenia uniflora* L. *Natural Product Research* **2019**, *34*, 2020. [Crossref] [PubMed]
 76. Cipriani, A.; Sousa, A. Luz; Tenfen, A.; Siebert, D. Al.; Gasper, A. L.; Vitali, L.; Micke, G. A.; Alberton, M. D. Phenolic compounds of *Eugenia involucrata* (Myrtaceae) extracts and associated antioxidant and inhibitory effects on acetylcholinesterase and α -glucosidase. *Natural Product Research* **2022**, *36*, 1134. [Crossref] [PubMed]

77. Montefusco-Pereira, C. V.; de Carvalho, M. J.; Boleti, A. P. A.; Teixeira, L. S.; Matos, H. R.; Lima, E. S. Antioxidant, anti-inflammatory, and hypoglycemic effects of the leaf extract from *Passiflora nitida* Kunth. *Applied biochemistry and Biotechnology* **2013**, *170*, 1367. [[Crossref](#)]
78. Raphaelli, C. O.; Pereira, E. S.; Camargo, T. M.; Vinholes, J.; Rombaldi, C. V.; Vizzotto, M.; Nora, L. Apple Phenolic Extracts Strongly Inhibit α -Glucosidase Activity. *Plant Foods for Human Nutrition* **2019**, *74*, 430. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
79. Pinto, M. S.; de Carvalho, J. E.; Lajolo, F. M.; Genovese, M. I.; Shetty, K. Evaluation of antiproliferative, anti-type 2 diabetes, and antihypertension potentials of ellagitannins from strawberries (*Fragaria* \times *ananassa* Duch.) using in vitro models. *Journal of Medicinal Food* **2010**, *13*, 1027. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
80. Silva, C. P.; Sampaio, G. R.; Freitas, R. A. M. S.; Torres, E. A. F. S. Polyphenols from guaraná after in vitro digestion: evaluation of bioaccessibility and inhibition of activity of carbohydrate-hydrolyzing enzymes. *Food chemistry* **2018**, *267*, 405. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
81. Silva, E. L.; Almeida-Lafetá, R. C.; Borges, R. M.; Staerk, D. Dual high-resolution inhibition profiling and HPLC-HRMS-SPE-NMR analysis for identification of α -glucosidase and radical scavenging inhibitors in *Solanum americanum* Mill. *Fitoterapia* **2017**, *118*, 42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
82. Souto, L. F. L.; Silva, A. J. Ribeiro da Calisteginas, alcalóides polihidroxilados inibidores de glicosidases presentes em *Solanum crinitum*. *Brazilian Journal of Development* **2020**, *6*, 55202. [[Crossref](#)]
83. Oliveira, A. C. B.; Oliveira, A. P.; Guimarães, A. L.; Oliveira, R. A.; Silva, F. S.; Reis, S. A. G. B.; Almeida, J. R. G. S. Avaliação toxicológica pré-clínica do chá das folhas de *Morus nigra* L. (Moraceae). *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* **2013**, *15*, 244. [[Crossref](#)]
84. Kim, E. S.; Park, S. J.; Lee, E. J.; Kim, B. K.; Huh, H.; Lee, B. J. Purification and characterization of Moran 20K from *Morus alba*. *Archives of Pharmaceutical Research* **1999**, *22*, 9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]