

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 24/05/2024.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Campus de Araraquara

**AVALIAÇÃO *IN VITRO* DO POTENCIAL ANTIGLICAÇÃO DO EXTRATO
ETANÓLICO E DE METABÓLITOS DE FOLHAS DE ERVA-BALEEIRA (*Varronia*
curassavica Jacq.)**

WINNER DUQUE RODRIGUES

Orientador: Prof. Dr. André Gonzaga dos Santos

Araraquara, SP
2022

WINNER DUQUE RODRIGUES

**AVALIAÇÃO *IN VITRO* DO POTENCIAL ANTIGLICAÇÃO DO EXTRATO
ETANÓLICO E DE METABÓLITOS DE FOLHAS DE ERVA-BALEEIRA (*Varronia
curassavica Jacq.*)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. André Gonzaga dos Santos

Araraquara - SP

2022

R696a Rodrigues, Winner Duque.
Avaliação *in vitro* do potencial antiglicação do extrato etanólico e de metabólitos de folhas de erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq.) / Winner Duque Rodrigues. – Araraquara: [S.n.], 2022.
113 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: André Gonzaga dos Santos.

1. *Varronia curassavica*. 2. Atividade antiglicação. 3. Estresse oxidativo. 4. Cordialina A. 5. Dihidroxipentametoxiflavona. I. Santos, André Gonzaga dos, orient. II. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPES: 33004030078P6
Esta ficha não pode ser modificada

*“Dedico aos meus pais, Valci e Irani,
que mesmo partindo cedo, nunca deixaram de estar comigo todos os dias...”*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por todo o amor e fidelidade que tem por mim. Sou grato por ter me atendido todas as vezes que eu clamei Teu nome. E também, por ter colocado pessoas, que são verdadeiros anjos ao meu redor e que agregaram na minha jornada até o presente momento. Sou grato por ter me concedido a oportunidade de viver num lar cheio de amor, do qual é e sempre será minha base.

Aos meus pais, Valci e Irani, sinto vocês comigo, me orientando e guardando todos os dias. Infelizmente, não tivemos tempo para que pudessem ver a profissão que eu escolhi e o caminho que eu tenho trilhado, tampouco podem, fisicamente, desfrutar este sonho comigo, mas Deus tem me confortado. Nunca esqueci o pedido que minha mãe me fez: *“Sempre que tiver uma oportunidade de estudar, estude! É a única coisa que ninguém poderá tirar de você...”* essa frase ecoa na minha mente todas as vezes que penso em desistir. Pai e mãe, espero estar honrando o esforço de vocês. À minha família, Wanner, Wendy e Weiller, durante bastante tempo fomos só nós e, mesmo com toda a dificuldade, vocês sempre me incentivam correr atrás dos meus sonhos. Daniel, Kamila, Karla e pequena Alice, obrigado por cuidarem dos meus irmãos, sei que eles dão trabalho, mas creio no potencial de vocês, amo todos!

Ao meu orientador André Gonzaga dos Santos, por ter aceitado me orientar mesmo sem me conhecer anteriormente, confiou no meu potencial e abriu as portas do laboratório de farmacognosia. Obrigado pela oportunidade, pelas trocas ricas de conhecimento que tivemos, espero ter atingido às expectativas e ter deixado bons frutos ao grupo de pesquisa. Aos meus companheiros de laboratório, meus agradecimentos. À professora Amanda Baviera e Felipe Nunes, agradeço por todo conhecimento compartilhado com vocês e pelos ensaios bioquímicos conduzidos com êxito total.

Aos meus amigos Larissa, Rafael, Kitana (e Fandango +) morar com vocês, foi muito mais do que qualquer outra experiência que eu tive na vida, obrigado por me aguentarem dentro de casa, vocês moram no meu coração, podem ter certeza que é de Araraquara para a vida! Amo vocês. Aos demais amigos que encontrei nessa jornada: Estácio, Camila, Maria Angélica, Isabella, Bárbara, Bruno, Stéfany, Janaína, Giovana, Gabriela e Rhenner obrigado por dividirem um pouco da vida de vocês comigo e por suportarem meus surtos. Aos amigos do Espírito Santo, Jessyca e Suzana, vocês sabem o quanto são importantes para mim, agradeço à Deus pelo privilégio de cultivar diariamente a amizade de vocês, amo demais. Minha amiga Elisabeth, você estava certa, independente da distância, amigos nunca deixam de ser amigos e nossa amizade é prova disso, obrigado por cada afago e conselhos “antissurtos” que você me deu, te amo.

Aos demais professores que compuseram a banca de qualificação e defesa, obrigado pelas contribuições que agregaram e nortearam este trabalho.

À Unesp e seus colaboradores, técnicos e servidores, obrigado por tornar possível essa etapa, foi minha segunda casa acadêmica, guardarei boas lembranças.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 <i>Varronia curassavica</i> Jacq.	14
2.2 Formação de AGE e as doenças associadas.....	20
2.3 Agentes com atividade antiglicação e o potencial dos produtos naturais.....	24
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivos específicos	29
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
4.1 Aquisição do extrato etanólico de <i>Varronia curassavica</i>	30
4.2 Fracionamento do extrato, isolamento/purificação, identificação e quantificação dos metabólitos secundários em EEVc	30
4.2.1 Análise por cromatografia em camada delgada das frações obtidas na EFS ..	30
4.2.2 Cromatografia líquida de alta eficiência com detecção no UV/Vis	31
4.2.2.1 Pré-tratamento e análise por HPLC-UV das frações e do EEVc	31
4.2.3 Isolamento e purificação dos picos das frações 4.1 e 4.3 por HPLC-UV preparativa	31
4.2.3.1 Análises espectroscópicas das substâncias purificadas de F4.1 e F4.3	32
4.2.3.1.1 Análise por espectrofotômetro no ultravioleta/visível dos picos isolados de F4.1 e F4.3	32
4.2.3.1.2 Análise por espectrômetro no infravermelho das substâncias purificadas de F4.1 e F4.3	32
4.2.3.1.3 Análise por HPLC-MS das substâncias purificadas de F4.1 e F4.3	33
4.2.3.1.4 Análise de RMN de ¹ H e ¹³ C das substâncias purificadas de F4.1 e F4.3 ..	33
4.2.4 Quantificação da dihidropentametoxiflavona e cordialina A	34
4.3 Avaliação do potencial antiglicação por meio de sistema-modelo de glicação proteica <i>in vitro</i> com metilglioxal.....	34
4.3.1 Determinação da formação de AGE fluorescentes	35
4.3.2 Determinação da formação de marcadores de oxidação de resíduos de aminoácidos	35
4.3.3 Quantificação de proteínas carboniladas	36
4.3.4 Modificação da BSA via formação de ligações cruzadas	36
4.4 Análise estatística	37
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38

5.1 Fracionamento de EEVc e isolamento/purificação de metabólitos secundários..	38
5.1.1 Extração em fase sólida do extrato etanólico de <i>V. curassavica</i> e análise por cromatografia em camada delgada	38
5.1.2 Cromatografia líquida de alta eficiência com detecção no UV/Vis (HPLC-UV)	39
5.1.2.1 Análise por HPLC-UV das frações e do EEVc	39
5.1.3 Isolamento e purificação dos picos das frações 4.1 e 4.3 por HPLC-UV preparativa	41
5.1.4 Análise espectroscópica dos metabólitos secundários isolados de EEVc.....	42
5.1.4.1 Determinação estrutural da dihidroxipentametoxiflavona isolada da F4.1	42
5.1.4.2 Determinação estrutural da cordialina A isolada da F4.3	50
5.1.5 Quantificação de dihidroxipentametoxiflavona e cordialina A no EEVc.....	58
5.2 Atividade antiglicação do EEVc, dihidroxipentametoxiflavona e cordialina A	60
5.2.1 Determinação de AGE fluorescentes em sistema-modelo <i>in vitro</i> com metilglioxal.....	60
5.2.2 Determinação da formação de marcadores de oxidação de resíduos de aminoácidos	65
5.2.3 Quantificação de proteínas carboniladas	70
5.2.4 Modificação da BSA via formação de ligações cruzadas	75
CONCLUSÕES	79
REFERÊNCIAS	80
APÊNDICES.....	98
ANEXOS	106

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** *Varronia curassavica* Jacq no campo experimental do CPQBA-Unicamp, Paulínia-SP. FONTE: PEREIRA (2017). 15
- Figura 2:** Metabólitos secundários isolados de *V. curassavica*: (A) ácido rosmarínico; (B) ácido cafeico; (C) ácido gálico; (D) ácido clorogênico; (E) artemetina. (F) quercetina; (G) rutina; (H) 7,4'-dihidroxi-5'-carboximetoxi isoflavona; (I) 7,4'-dihidroxi-5'-metilisoflavona; (J) 5,6'-dihidroxi-3,6,7,3',4'-pentametoxiflavona; (K) 5-hidroxi-3,6,7,3',4'-pentametoxiflavona; (L) cordialina A; (M) (Z)-cordialina A; (N) cordialina B..... 18
- Figura 3:** Principais etapas na formação dos AGEs. FONTE: TORRES et al. (2018)..... 21
- Figura 4:** Estruturas de alguns AGEs. Lys: lisina; Orn: ornitina; DOLD: dímero de 3-desoxiglicosona-lisina; DODIC: produto da condensação cruzada entre lisina, arginina e 3- desoxiglicosona; CEL: carboxietilisina; CML: carboximetilisina; MOLD: dímero de lisina-metilglioxal; GOLD: dímero de lisina-glioxal; GODIC: produto da condensação cruzada entre lisina-arginina e glioxal; MODIC: produto da condensação cruzada entre lisina-arginina. FONTE: POULSEN et al. (2013). 22
- Figura 5:** Representação das principais etapas da formação de AGEs e de substâncias químicas que interferem nestas etapas. FONTE: O autor. 26
- Figura 6:** Cromatoplaça de sílica gel (0,25 mm) das frações EFS (F1.1 a F5.3) e EEVc (EB), ambas numa concentração de 5 mg/mL em acetato de etila e volume de aplicação igual a 20 µL. Fase móvel (A): clorofórmio:acetato de etila:metanol (5,5:3,5:1 v/v); (B): clorofórmio:acetato de etila (6:4 v/v); (C): acetato de etila:acetonitrila (9,8:0,2 v/v). Revelador: ácido sulfúrico 10%. Frações de interesse marcadas em vermelho na cromatoplaça A. 39
- Figura 7:** Cromatogramas do EEVc e das frações F1.1 a F5.3 em coluna Thermo Scientific® C18 (250 x 4,6 mm, 5 µm) em gradiente exploratório de 5-100% de metanol por 30 min e 100% de metanol até 35 min. Vazão de 1,0 mL/min, volume de injeção de 20 µL e detecção em 254 nm. Concentração das amostras: 1,0 mg/mL. Cromatógrafo Thermo Scientific Ultimate 3000®. 40
- Figura 8:** Cromatogramas da fração 4.1 e 4.3 obtidos no modo isocrático metanol:água (75:25 v/v) com volume de injeção igual a 20 µL em cromatógrafo Perkin Elmer Flexar® UV/Vis utilizando coluna de fase reversa C18 Thermo Scientific® (250 x 4,6 mm; com partículas de 5 µm), vazão de 0,4 mL/min e com detector com comprimento de onda em 254 nm. Concentração das amostras: 1,0 mg/mL. 41
- Figura 9:** Cromatogramas dos picos isolados das frações F4.1 (t_R = 9,9 min) e F4.3 (t_R = 30,4 min) obtidos no modo isocrático metanol:água (75:25 v/v) com volume de injeção igual a 20 µL em cromatógrafo Perkin Elmer Flexar® UV/Vis utilizando coluna de fase reversa C18 Thermo Scientific® (250 x 4,6 mm; com partículas de 5 µm),

vazão de 0,4 mL/min e com detector com comprimento de onda em 254 nm. Concentração das amostras: 1,0 mg/mL.....42

Figura 10: (A) Espectro de varredura UV/Vis (210-450 nm) em espectrofotômetro (BioTek Instruments® Synergy™ H1), de dihidroxipentametoxiflavona (1,0 mg/mL) em metanol; (B) estrutura química das flavonas; (C) cromatograma (TIC, ESI⁺) em preto e (TIC, ESI⁻) em azul de dihidroxipentametoxiflavona (2,0 mg/mL) em metanol obtido por análise em HPLC-MS (Waters® HPLC ACQUITY QDa), coluna C18 (Thermo Scientific®) (250 x 4,6 mm, 5 µm), modo isocrático de metanol:água acidificada com 2% ácido acético (75:25 v/v), tempo de 35 min, com vazão de 1 mL/min e volume de injeção igual a 20 µL; (D) espectros de massas HPLC-MS de dihidroxipentametoxiflavona obtidos por HPLC-MS no modo positivo (ESI⁺), sendo m/z= 427,00 [M+Na⁺] e (E) no modo negativo (ESI⁻), sendo m/z= 403,20 [M-H]⁻.43

Figura 11: Espectro de absorção infravermelho com transformada de Fourier da dihidroxipentametoxiflavona isolada de F4.1.....45

Figura 12: Estrutura química da 4',5-dihidroxi-2',3,5',6,7-pentametoxiflavona (A) ou 2',5-dihidroxi-4',3,5',6,7-pentametoxiflavona (B).47

Figura 13: Espectro de RMN de ¹H de 4',5-dihidroxi-2',3,5',6,7-pentametoxiflavona ou 2',5-dihidroxi-4',3,5',6,7-pentametoxiflavona obtido a 400 MHz em (20 mg/mL) ..48

Figura 14: Espectro de RMN de ¹³C de 4',5-dihidroxi-2',3,5',6,7-pentametoxiflavona ou 2',5-dihidroxi-4',3,5',6,7-pentametoxiflavona obtido a 75 MHz em CDCl₃ (20 mg/mL).49

Figura 15: (A) Espectro de varredura UV/Vis (210-450 nm) em espectrofotômetro (BioTek Instruments® Synergy™ H1), de cordialina A (1,0 mg/mL) em metanol; (B) estrutura química da cordialina A; (C) cromatograma (TIC, ESI⁺) de cordialina A (2,0 mg/mL) em metanol obtido por análise em HPLC-MS (Waters® HPLC ACQUITY QDa), coluna C18 (Thermo Scientific®) (250 x 4,6 mm, 5 µm), modo isocrático de metanol:água acidificada com 2% ácido acético (75:25 v/v), tempo de 35 min, com vazão de 1 mL/min e volume de injeção igual a 20 µL; (D) espectros de massas de cordialina A obtidos por HPLC-MS no modo positivo (ESI⁺), sendo m/z= 508,99 [M+Na⁺] e (E) no modo positivo (ESI⁺), sendo m/z= 509,04 [M+Na]⁺51

Figura 16: Espectro de absorção infravermelho com transformada de Fourier do triterpeno isolado de F4.3.....52

Figura 17: Estrutura química da cordialina A.....54

Figura 18: Espectro de RMN de ¹H de cordialina A obtido a 400 MHz em CDCl₃ (20 mg/mL).55

Figura 19: Expansão do espectro de RMN de ¹H de cordialina A obtido a 400 MHz em CDCl₃ (20 mg/mL).56

Figura 20: Espectro de RMN de ¹³C de cordialina A obtido a 100 MHz em CDCl₃ (20 mg/mL).57

Figura 21: (A) cromatograma da solução de EEVc 1000 µg/mL, (B) dihidroxipentametoxiflavona 100 µg/mL e (C) cordialina A 100 µg/mL obtidos com a fase móvel: (A) água acidificada com 2% de ácido acético e (B) metanol. O método gradiente seguiu 17-33% B (0-12 min), 33-80% B (12-24 min), 80-100% B (24-25 min), 100% (25-28 min), 0,300 mL/min e volume de injeção de 5,0 µL, forno de coluna em 50°C. E como fase estacionária coluna C18 (Waters® Acquity UPLC BEH 50 x 2,1 mm; 1,7 µm) em cromatógrafo UPLC Waters® Acquity H Class PLUS com detector em 254 nm.	58
Figura 23: Curva analítica do padrão de cordialina A nas concentrações de 10 a 100 µg/mL.	59
Figura 22: Curva analítica do padrão de dihidroxipentametoxiflavona nas concentrações de 10 a 100 µg/mL.	59
Figura 24: Efeitos das diferentes concentrações de EEVc (A), dihidroxipentametoxiflavona (B) e cordialina A (C) na formação de AGEs fluorescentes em sistema-modelo de glicação proteica <i>in vitro</i> com BSA + MGO. BSA: albumina sérica bovina; MGO: metilglioxal; AG: aminoguanidina; EEVc: extrato etanólico de <i>V. curassavica</i>	61
Figura 25: Proposta da relação estrutura-atividade antiglicação para flavonoides. FONTE: Adaptado de Xie e Chen (2013) e Matsuda e colaboradores (2003).	63
Figura 26: Percentual da formação de AGEs em sistema-modelo de glicação proteica <i>in vitro</i> com BSA + MGO no dia 8. BSA: albumina sérica bovina; MGO: metilglioxal; AG: aminoguanidina; EEVc: extrato etanólico de <i>V. curassavica</i>	65
Figura 27: Efeitos das diferentes concentrações de EEVc (A), dihidroxipentametoxiflavona (B) e cordialina A (C) na formação de ditirosina em sistema-modelo de glicação proteica <i>in vitro</i> com BSA + MGO. BSA: albumina sérica bovina; MGO: metilglioxal; AG: aminoguanidina; EEVc: extrato etanólico de <i>Varronia curassavica</i>	66
Figura 28: Efeitos das diferentes concentrações de EEVc (A), dihidroxipentametoxiflavona (B) e cordialina A (C) na formação de N'-formilquinurena em sistema-modelo de glicação proteica <i>in vitro</i> com BSA + MGO. BSA: albumina sérica bovina; MGO: metilglioxal; AG: aminoguanidina; EEVc: extrato etanólico de <i>V. curassavica</i>	68
Figura 29: Efeitos das diferentes concentrações de EEVc (A), dihidroxipentametoxiflavona (B) e cordialina A (C) na formação de Quinurena em sistema-modelo de glicação proteica <i>in vitro</i> com BSA + MGO. BSA: albumina sérica bovina; MGO: metilglioxal; AG: aminoguanidina; EEVc: extrato etanólico de <i>V. curassavica</i>	69
Figura 30: Esquema da reação entre a proteína carbolinada (PCO) e a 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH). FONTE: Adaptado de Levine et al. (1994).	71
Figura 31: Quantificação de proteínas carboniladas obtido no dia 8 em sistema modelo <i>in vitro</i> de glicação de proteínas usando BSA e MGO. BSA: albumina sérica	

bovina; MGO: metilglioxal; AG: aminoguanidina; EEVc: extrato etanólico de *V. curassavica*.72

Figura 32: A estrutura dos derivados carbonílicos produzidos pela oxidação direta de cadeias laterais de aminoácidos: (A) 2-pirrolidona de resíduo de prolil; (B) semialdeído glutâmico de resíduo de arginil e prolil; (C) semialdeído α -aminoadípico de resíduo de lisil. E (D) ácido 2-amino-3-cetobutírico de resíduo de treonil.73

Figura 33: Efeitos de (A) EEVc, (B) cordialina A e (C) dihidroximetoxiflavona na formação de reticulação proteica (*crosslinking*) no dia 0 e dia 8 em sistema modelo *in vitro* de glicação de proteínas usando BSA e MGO. BSA: albumina sérica bovina; MGO: metilglioxal; AG: aminoguanidina; EEVc: extrato etanólico de *V. curassavica*.77

Apêndice I: Representação esquemática da incubação esquemática da incubação com metilglioxal, cada célula representa um frasco com seus respectivos constituintes do qual a incubação procedeu. Todo o experimento foi realizado em triplicatas. C1: dihidroxipentametoxiflavona; e C2: cordialina A.98

Apêndice II: Efeitos das diferentes concentrações de EEVc (A) extrato etanólico de *V. curassavica*, dihidroxipentametoxiflavona (B) e cordialina A (C) na formação de AGEs fluorescentes em sistema-modelo de glicação proteica *in vitro* apenas com BSA.98

Apêndice III: Efeitos das diferentes concentrações de EEVc (A) extrato etanólico de *V. curassavica*, dihidroxipentametoxiflavona (B) e cordialina A (C) na formação de Ditirosina em sistema-modelo de glicação proteica *in vitro* apenas com BSA.99

Apêndice IV: Efeitos das diferentes concentrações de EEVc (A) extrato etanólico de *V. curassavica*, dihidroxipentametoxiflavona (B) e cordialina A (C) na formação de N'-formilquinurenina em sistema-modelo de glicação proteica *in vitro* apenas com BSA.99

Apêndice V: Efeitos das diferentes concentrações de EEVc (A) extrato etanólico de *V. curassavica*, dihidroxipentametoxiflavona (B) e cordialina A (C) na formação de Quinurenina em sistema-modelo de glicação proteica *in vitro* apenas com BSA.100

Apêndice VI: Gráficos de absorção dos controles utilizados no sistema-modelo *in vitro* de glicação proteica.100

Apêndice VII: Gráficos de absorção do EEVc 250 $\mu\text{g/mL}$ utilizado no sistema-modelo *in vitro* de glicação proteica.101

Apêndice VIII: Gráficos de absorção do EEVc 125 $\mu\text{g/mL}$ utilizado no sistema-modelo *in vitro* de glicação proteica.101

Apêndice IX: Gráficos de absorção do EEVc 62,5 $\mu\text{g/mL}$ utilizado no sistema-modelo *in vitro* de glicação proteica.102

Apêndice X: Gráficos de absorção do dihidroxipentametoxiflavona 50 $\mu\text{g/mL}$ utilizado no sistema-modelo *in vitro* de glicação proteica.102

Apêndice XI: Gráficos de absorção do dihidroxipentametoxiflavona 25 µg/mL utilizado no sistema-modelo <i>in vitro</i> de glicação proteica.....	103
Apêndice XII: Gráficos de absorção do dihidroxipentametoxiflavona 12,5 µg/mL utilizado no sistema-modelo <i>in vitro</i> de glicação proteica.....	103
Apêndice XIII: Gráficos de absorção do cordialina A 50 µg/mL utilizado no sistema-modelo <i>in vitro</i> de glicação proteica.	104
Apêndice XIV: Gráficos de absorção do cordialina A 25 µg/mL utilizado no sistema-modelo <i>in vitro</i> de glicação proteica.	104
Apêndice XV: Gráficos de absorção do cordialina A 12,5 µg/mL utilizado no sistema-modelo <i>in vitro</i> de glicação proteica.....	105
Apêndice XVI: Representação gráfica do cálculo de densitometria gerada pelo programa ImageJ® 1.53k referentes a formação de <i>crosslinking</i> das amostras de EEVc, dihidroxipentametoxiflavona e cordialina A em diferentes concentrações incubadas com BSA+MGO no dia 8.....	105
ANEXO I: Descrição da coleta e preparo do extrato etanólico de <i>Varronia curassavica</i> Jacq.....	106
ANEXO II: Certidão cadastral do projeto ao acesso ao patrimônio genético ou conhecimento tradicional associado no SisGen.....	107

LISTA DE SIGLAS

AG: aminoguanidina

AGE: produto final de glicação avançada (do inglês: *advanced glycation end-products*)

ATR: modo de reflexão atenuada (do inglês: *Attenuated Total Reflectance*)

BSA: albumina sérica bovina (do inglês: *bovine serum albumin*)

C18: sílica octadecilsilano

CCD: cromatografia em camada delgada

CE₅₀: concentração eficiente

HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês: *high performance liquid chromatography*)

Da: Daltons

d: duplete

dd: duplo duplete

DMSO: dimetilsulfóxido

EFS: extração em fase sólida

EEVc: extrato etanólico de *Varronia curassavica*

EM: espectrômetro de massas

FTIR: espectroscopia no infravermelho de transformada de Fourier

m: multiplete

MGO: metilglioxal

PCO: proteínas carboniladas

q: quadruplete

RAGE: receptor para produto final de glicação avançada (do inglês: *Receptor for Advanced Glycation End-products*)

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

s: simpleto

SDS-PAGE: eletroforese em gel de poli(acrilamida com dodecil-sulfato de sódio

t: triplete

(u): unidade de massa

UV: detector ultravioleta

RESUMO

Dentre as plantas de uso medicinal consagrado no Brasil, *Varronia curassavica* Jacq. (erva-baleeira), uma planta nativa brasileira, é usada no tratamento de processos inflamatórios e de distúrbios gastrointestinais, sendo comercializada em feiras populares e utilizada no preparo de fitoterápicos. O extrato etanólico de suas folhas (EEVc) apresentou atividade anti-inflamatória, antioxidante, efeito protetor gástrico e baixa toxicidade. Na literatura, as plantas medicinais com atividade anti-inflamatória e antioxidante têm despertado interesse frente a atividade antiglicação. A formação de produtos finais de glicação avançada (AGE) ocorre no organismo por fatores diversos. O acúmulo de AGE está associado ao agravamento e desencadeamento de diversas doenças crônicas e síndromes metabólicas. Devido aos efeitos acumulativos e deletérios dos AGE, o objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial antiglicação do extrato etanólico de *V. curassavica* e de duas substâncias isoladas. As substâncias utilizadas neste trabalho foram isoladas e purificadas através de técnicas cromatográficas (EFS e HPLC preparativa) e identificados por técnicas espectrométricas UV, MS, IV e RMN de ^1H e ^{13}C como uma dihidroxipentametoxiflavona e a cordialina A. Na avaliação do potencial antiglicação foi utilizado um sistema modelo *in vitro* de incubação de albumina sérica bovina com metilglioxal (37°C durante 8 dias), seguido de análises de AGE fluorescentes, biomarcadores da oxidação de resíduos de aminoácidos e verificação da formação de ligações cruzadas em proteínas e quantificação de proteína carbonilada (PCO). O EEVc, dihidroxipentametoxiflavona e a cordialina A se mostraram candidatos potenciais frente a formação de AGE. O EEVc (250 µg/mL), dihidroxipentametoxiflavona e cordialina A (50 µg/mL) reduziram a formação de AGE em 61,7; 60,8; e 54,9%, respectivamente, no dia 8. Todas as amostras reduziram os prejuízos causados pelo dano oxidativo, que foram determinados pela formação de marcadores de oxidação de resíduos de aminoácidos (ditirosina, *N*'-formilquinurenina e quinurenina) e pela formação de reticulação proteica (*crosslinking* proteico), sendo que para PCO a cordialina A (50 µg/mL) foi superior ao padrão. De acordo com os resultados foi observado o potencial antiglicação que as amostras testadas podem promover, o que abre caminho para expandir o arsenal terapêutico para muitas patologias que os AGE estão envolvidos.

Palavras-chave: *Varronia curassavica*. Atividade antiglicação. Estresse oxidativo. Cordialina A. Dihidroxipentametoxiflavona.

ABSTRACT

Among the plants with established medicinal use in Brazil, *Varronia curassavica* Jacq. (erva-baleeira), a Brazilian native plant, is used in the treatment of inflammatory processes and gastrointestinal disorders, being commercialized in popular fairs and used in the preparation of phytotherapies. The ethanolic extract of its leaves (EEVc) showed anti-inflammatory activity, antioxidant, gastric protective effect, and low toxicity. In the literature, medicinal plants with anti-inflammatory and antioxidant activity have aroused interest for their anti-glycation activity. The formation of advanced glycation end products (AGE) occurs in the organism by several factors. The accumulation of AGE is associated with the aggravation and triggering of several chronic diseases and metabolic syndromes. Due to the accumulative and deleterious effects of AGE, the objective of this work was to evaluate the antiglycation potential of the ethanolic extract of *V. curassavica* and two isolated substances. The substances used in this work were isolated and purified by chromatographic techniques (EFS and preparative HPLC) and identified by UV, MS, IR and ^1H and ^{13}C NMR spectrometric techniques as a dihydroxypentamethoxyflavone and cordialin A. An in vitro model system of incubation of bovine serum albumin with methylglyoxal (37°C for 8 days), followed by fluorescent AGE analysis, biomarkers of amino acid residue oxidation and verification of cross-link formation in proteins and quantification of carbonylated protein (PCO) was used to evaluate the antiglycation potential. EEVc, dihydroxypentamethoxyflavone and cordialin A were shown to be potential candidates against AGE formation. EEVc (250 $\mu\text{g/mL}$), dihydroxypentamethoxyflavone and cordialin A (50 $\mu\text{g/mL}$) reduced AGE formation by 61.7; 60.8; and 54.9%, respectively, on day 8. All samples reduced the damage caused by oxidative damage, which was determined by the formation of markers of oxidation of amino acid residues (dityrosine, N'-formylquinurenine, and quinurenine) and the formation of protein crosslinking (protein crosslinking), and for PCO cordialin A (50 $\mu\text{g/mL}$) was higher than the standard. According to the results it was observed the antiglycation potential that the tested samples can promote, which opens the way to expand the therapeutic arsenal for many pathologies that AGEs are involved.

Keywords: *Varronia curassavica*. Antiglycation activity. Oxidative stress. Cordialin A. Dihydroxypentamethoxyflavone.

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais pelo homem é uma prática milenar, sendo favorecida pelo fácil acesso e baixo custo. Os conhecimentos adquiridos são aprimorados ao longo do tempo sendo disseminado por gerações, tornando-se uma alternativa terapêutica, senão única para seus usuários. Assim, parte da população mundial recorre, direta ou indiretamente, às plantas medicinais e seus derivados devido suas propriedades medicinais (WHO, 1999; LORENZI; MATOS, 2002). Estudos recentes de Newman e Cragg (2020), dentre muitos outros na literatura, demonstram a grande relevância que as plantas medicinais e os demais produtos naturais possuem na busca por novos agentes terapêuticos.

Dentre as plantas de uso consagrado no Brasil, as folhas ou partes aéreas de erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq. *sin. Cordia verbenacea* DC.), são utilizadas no tratamento de infecções, úlceras gástricas, dores, inflamações e reumatismo pela população, sob a forma de infusos (chás), tinturas e “garrafadas” comercializadas em feiras populares e distribuídas em Farmácias Vivas e em outros projetos de fitoterapia (DE CARVALHO JR. et al., 2004; PASSOS et al., 2006). Além disso, a erva-baleeira está contida na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde e faz parte do Formulário Nacional de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, que tem por finalidade orientar e estimular estudos a respeito da sua utilização (BRASIL, 2006; 2021).

Diferentes atividades terapêuticas já foram atribuídas aos compostos presentes nos extratos etanólico e hidroetanólico preparados a partir de suas folhas. Os resultados descrevem sua atividade anti-inflamatória e antiedemagênica por via tópica ou oral, baixa toxicidade aguda e teratogenicidade em diferentes modelos animais, além de uma potente ação na prevenção e redução de úlceras gástricas induzidas por etanol (SERTIÉ et al., 1988; 1991; 2005; ROLDÃO et al., 2008; SANTI et al., 2014; PEREIRA, 2017). O óleo essencial das folhas possui atividade anti-inflamatória (AMEIRA et al., 2009; LINS et al., 1990; MATIAS et al., 2010; VELDE et al., 1982) e constitui ingrediente ativo da formulação do medicamento fitoterápico Acheflan® (ACHÉ, 2015).

Assim, as plantas medicinais com propriedade anti-inflamatória são alternativas terapêuticas pela população frente a uma série de doenças inflamatórias crônicas

como, artrite reumatoide, osteoartrite, aterosclerose, diabetes mellitus, neurodegeneração, dentre outras (RECIO; ANDUJAR; RIOS, 2012; KUMAR et al., 2013). O processo inflamatório é complexo e modulado de muitas maneiras, desempenha papéis fisiológicos importantes no organismo (MEDZHITOV, 2008). Porém, quando exacerbado, seus os danos acarretam em prejuízos, comprometendo a função e a integridade de macromoléculas, aumento de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo, sendo este associado a fisiopatologias de diversas doenças inflamatórias crônicas (TORRES et al., 2018; KHAN et al., 2020).

Dentro deste contexto, o presente trabalho teve como foco avaliar o efeito do extrato de *V. curassavica* e de metabólitos isolados sobre a formação de produtos de glicação avançada (AGE). Os AGE (do inglês, *Advanced Glycation End-products*) são formados principalmente por via endógena, ocorrem em condições fisiológicas em todos os tecidos e fluidos corporais. São produtos formados a partir da interação de açúcares redutores com resíduos de aminoácidos presentes em proteínas. Seu acúmulo no organismo humano é favorecido em casos de hiperglicemia crônica, envelhecimento, padrões dietéticos, comprometimento dos mecanismos de desintoxicação dos AGE e estilo de vida pouco saudável como, sedentarismo, tabagismo e o estresse (ZENG et al., 2019), contribuindo para o agravamento e desencadeamento de diversas doenças crônicas e síndromes metabólicas (GUGLIICCI, 2000). Somado a isso, interfere negativamente nas propriedades químicas e funcionais de diversas proteínas, através da formação de ligações cruzadas intra- e interproteínas, interações com receptores celulares e favorecem a geração de radicais livres (ABATE et al., 2015; JAHAN; CHOUDHARY, 2015; VAN PUTTE; DE SCHRIJVER; MOORTGAT, 2016). A interação AGE com seu receptor RAGE (RAGE, do inglês *Receptor for Advanced Glycation End-products*) provoca aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias e exacerbação na produção das espécies reativas de oxigênio nas células, o que resulta no aumento do estresse oxidativo e da inflamação (ZIEMAN; KASS, 2004; NEMET et al., 2011; CHAUDHURI et al., 2018).

Diversos mecanismos tem sido explorados com o objetivo de intervir na formação, acúmulo e danos oxidativos causados pelos AGE no organismo (TORRES et al., 2018; KHAN et al., 2020). Até o momento ainda não existem fármacos no mercado que atuem diretamente sobre os AGE. Sabe-se que algumas substâncias

químicas apresentam atividade antiglicação, mas ainda carecem de estudos complementares. Um exemplo de fármaco é a aminoguanidina, que possui atividade antiglicação excepcional, mas estudos clínicos constataram a presença de efeitos adversos relevantes fazendo com que fosse descontinuado seu uso terapêutico (THORNALLEY, 2003).

Diante do exposto, a temática abre caminhos para a prospecção de novos agentes terapêuticos com atividade antiglicação (WEI; HUANG, 2017; DARIYA; NAGARAJU, 2020; PERRONE et al., 2020). Trabalhos como este vão em consonância com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, cujo um dos objetivos é garantir à população o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2006). Somado ao fato de ser uma planta nativa, utilizada como alimento não-convencional (PANC), pode promover o uso sustentável da nossa biodiversidade, estimulando o desenvolvimento da cadeia produtiva de insumos ativos e da indústria farmoquímica nacional.

Assim, o presente trabalho teve como objetivo investigar o efeito antiglicação do extrato das folhas de *V. curassavica* e de duas substâncias isoladas: dihidroxipentametoxiflavona e cordialina A.

CONCLUSÕES

O processo de isolamento/purificação proporcionou substâncias com alto grau de pureza, dihidroxipentametoxiflavona (98,7%) e cordialina A (95,8%) no EEVc, de forma eficiente e rápida, uma vez que não foi necessário a etapa de cromatografia em coluna e nem a utilização do solvente benzeno usado em metodologias anteriores, tópicos como este vão de encontro com os requisitos da química verde. A quantificação dessas substâncias foi de 32,09 e 48,97 µg/mL em 1000 µg/mL no EEVc. O extrato etanólico de folhas *Varronia curassavica* Jacq. (EEVc) e os dois compostos isolados de EEVc (dihidroxipentametoxiflavona e cordialina A), se mostraram candidatos potenciais frente a inibição da formação de AGE. O EEVc 250 µg/mL, a dihidroxipentametoxiflavona 50 µg/mL e a cordialina A 50 µg/mL reduziram a formação de AGE em 61,7; 60,8; e 54,9%, respectivamente, no dia 8. Vale destacar que não houve diferença significativa entre a inibição promovida pela dihidroxipentametoxiflavona e pelo EEVc nas maiores concentrações (50 e 250 µg/mL), sendo a dihidroxipentametoxiflavona foi ativa em uma concentração 5 vezes menor que EEVc. Todas as amostras reduziram os prejuízos causados pelo dano oxidativo, que foram determinados pela formação de marcadores de oxidação de resíduos de aminoácidos e pela formação de reticulação proteica. A quantificação de proteínas carboniladas mostrou que todas as amostras em todas as concentrações tiveram perfil semelhante ao padrão aminoguanidina, sendo a cordialina A 50 µg/mL a única amostra que superou o desempenho do padrão. A cordialina A promoveu *crosslinking* incubado com albumina, com resposta concentração-dependente, o que pode explicar a leve reticulação que o EEVc também promoveu.

REFERÊNCIAS

- ABATE, G. et al. Advanced glycation end products (AGEs) in food: focusing on mediterranean pasta. **Journal of Nutrition and Food Sciences**, v. 5, n. 6, 2015.
- Acheflan® Aerosol, 2016. Bula. Achè Laboratórios Farmacêuticos S.A. <<http://www.ache.com.br/arquivos/Acheflan-aerosol-03-10-2016.pdf>> (Acessado em: 18/09/2021).
- Acheflan® Creme, 2016. Bula. Achè Laboratórios Farmacêuticos S.A. <<http://www.ache.com.br/arquivos/Acheflan-DC-creme-05-10-2016.pdf>> (Acessado em: 18/09/2021).
- ALDINI, G. et al. Molecular strategies to prevent, inhibit, and degrade advanced glycoxidation and advanced lipoxidation end products. **Free Radical Research**, v. 47, n. sup1, p. 93-137, 2013.
- AL-MUSAYEIB, N. et al. Antioxidant, anti-glycation and anti-inflammatory activities of phenolic constituents from *Cordia sinensis*. **Molecules**, v. 16, n. 12, p. 10214-10226, 2011.
- AMEIRA, O. A. et al. Estabelecimento de cultura de células em suspensão e identificação de flavonoides em *Cordia verbenacea* DC. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.11, n.1, p.7-11, 2009.
- ARASTEH, A. et al. Glycated albumin: an overview of the in vitro models of an in vivo potential disease marker. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 13, n. 1, p. 1-9, 2014.
- ASGARPANA, J.; AMIN, G.; PARVIZ, M. *In vitro* antiglycation activity of *Eremurus persicus* (Jaub. ET Sp.) Boiss. **African Journal of Biotechnology**, v. 10, n. 54, p. 11287-11289, 2011.
- ATCHADE, T. et al. Chemical constituents of *Cordia platythyrsa* and evaluation of their glycation and urease inhibition activities. **Natural Products**, v. 8, p. 346-351, 2012.

BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 940-950, 2008.

BASRAN, J. et al. The mechanism of formation of N-formylkynurenine by heme dioxygenases. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 40, p. 16251-16257, 2011.

BAVELONI, F. G. **Estudo do potencial antitumoral da cordialina A em sistema nanoemulsionado para tratamento de linhagens celulares de tumor cervical humano**. 2018. 57 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara, 2018.

BAYEUX, M. C. et al. Evaluation of the antiedematogenic activity of artemetin isolated from *Cordia curassavica* DC. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.35, n. 10, p. 1229-1232, 2002.

BERIM, A.; GANG, D. R. Methoxylated flavones: occurrence, importance, biosynthesis. **Phytochemistry Reviews**, v. 15, n. 3, p. 363-390, 2016.

BERLETT, B. S.; STADTMAN, E. R. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 33, p. 20313-20316, 1997.

BORHIDI, A.; GONDÁR, E.; OROSZ-KOVÁCS, Z. S. The reconsideration of the genus *Cordia*. **Acta Botanica Hungarica**, v. 34, n. 3-4, p. 375-423, 1988.

BOURDON, E.; LOREAU, N.; BLACHE, D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. **The FASEB Journal**, v. 13, n. 2, p. 233-244, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Brasília-DF, 2 ed. p. 57, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: PNPIC-SUS**. 2006. Acesso em: 26 dez 2020. Disponível em: <<https://cutt.ly/7tQi91w>>.

BYUN, K. et al. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: a common contributor to inflammation and degenerative diseases. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 177, p. 44-55, 2017.

CAMPOS-RIOS, M. G.; CHIANG-CABRERA, F. El género *Varronia* P. Browne (Cordiaceae, Boraginales) en México. **Polibotánica**, n. 33, p. 01-32, 2012.

CHAUDHARY, A. et al. Ferulic acid: a promising therapeutic phytochemical and recent patents advances. **Recent patents on inflammation & allergy drug discovery**, v. 13, n. 2, p. 115-123, 2019.

CHAUDHURI, J. et al. The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: bridging association and causality. **Cell Metabolism**, v. 28, n. 3, p. 337-352, 2018.

CHEN, Y.; GUILLEMIN, G. J. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy states. **International Journal of Tryptophan Research**, v. 2, p. 2097, 2009.

CHINCHANSURE, A. A. et al. Recent development of plant products with anti-glycation activity: a review. **RSC Advances**, v. 5, n. 39, p. 31113-31138, 2015.

COHEN, M, P. Intervention strategies to prevent pathogenetic effects of glycated albumin. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 419, n. 1, p. 25-30, 2003.

COLZANI, M. et al. Reactivity, selectivity, and reaction mechanisms of aminoguanidine, hydralazine, pyridoxamine, and carnosine as sequestering agents of reactive carbonyl species: a comparative study. **ChemMedChem**, v. 11, n. 16, p. 1778-1789, 2016.

CORY, H. et al. The role of polyphenols in human health and food systems: A mini-review. **Frontiers in Nutrition**, v. 5, p. 87, 2018.

CRASCI, L. et al. Natural antioxidant polyphenols on inflammation management: Anti-glycation activity vs metalloproteinases inhibition. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 58, n. 6, p. 893-904, 2018.

CROTTI, A. E. M. et al. Espectrometria de massas com ionização por "electrospray": processos químicos envolvidos na formação de íons de substâncias orgânicas de baixo peso molecular. **Química Nova**, v. 29, p. 287-292, 2006.

DALLE-DONNE, I. et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. **Clinica Chimica Acta**, v. 329, n. 1-2, p. 23-38, 2003.

DALLE-DONNE, I. et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 10, n. 2, p. 389-406, 2006.

DARIYA, B.; NAGARAJU, G. P. Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 9, p. 1614-1623, 2020.

DAVIES, K. J. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. general aspects. **Journal of Biological Chemistry**, v. 262, n. 20, p. 9895-9901, 1987.

DEAN, R. T. et al. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. **Biochemical Journal**, v. 324, n. 1, p. 1-18, 1997.

DE CARVALHO JR, P.M. et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Cordia verbenacea* D.C. **Journal of Ethnopharmacology**, v.95, p. 297–301, 2004.

DE LAS HAZAS, M. C. L et al. Hydroxytyrosol: emerging trends in potential therapeutic applications. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 19, p. 2157-2179, 2018.

DOS SANTOS, C. H. C. et al. New compounds of *Siolmatra brasiliensis* and inhibition of in vitro protein glycation damage. **Fitoterapia**, v. 133, p. 109-119, 2019.

EMEL'YANOV, V. V. Glycation, antiglycation, and deglycation: their role in aging mechanisms and geroprotective effects (literature review). **Advances in Gerontology**, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2017.

EVANS, T. W. Albumin as a drug—biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 16, p. 6-11, 2002.

FERNANDEZ-GOMEZ, B. et al. Inhibitors of advanced glycation end products from coffee bean roasting by-product. **European Food Research and Technology**, v. 244, n. 6, p. 1101-1110, 2018.

FOERDER, C. A.; SHAPIRO, B. M. Release of ovoperoxidase from sea urchin eggs hardens the fertilization membrane with tyrosine crosslinks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 74, n. 10, p. 4214-4218, 1977.

FRANDSEN, J.; NARAYANASAMY, P. Flavonoid enhances the glyoxalase pathway in cerebellar neurons to retain cellular functions. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017.

FU, M. X. et al. Role of oxygen in cross-linking and chemical modification of collagen by glucose. **Diabetes**, v. 41, n. Supplement 2, p. 42-48, 1992.

GHUMAN, J. et al. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. **Journal of Molecular Biology**, v. 353, n. 1, p. 38-52, 2005.

GIEBAUF, A. et al. Formation of N-formylkynurenine suggests the involvement of apolipoprotein B-100 centered tryptophan radicals in the initiation of LDL lipid peroxidation. **FEBS Letters**, v. 389, n. 2, p. 136-140, 1996.

GIULIVI, C.; DAVIES, K. J. A. Dityrosine: A marker for oxidatively modified proteins and selective proteolysis. **Methods in Enzymology**, v. 233, p. 363-371, 1994.

GIULIVI, C.; DAVIES, K. J. A. Mechanism of the formation and proteolytic release of H₂O₂-induced dityrosine and tyrosine oxidation products in hemoglobin and red blood cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 26, p. 24129-24136, 2001.

GIULIVI, C.; TRAAETH, N. J.; DAVIES, K. J. A. Tyrosine oxidation products: analysis and biological relevance. **Amino Acids**, v. 25, n. 3-4, p. 227-232, 2003.

GODYŃ, J. et al. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 1, p. 127-138, 2016.

GÓMEZ, B. F. **Sustainable use of coffee silverskin as a natural source of bioactive compounds for diabetes**. 2016. 193f. Tese (Doutorado) - Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, 2016.

GONZÁLEZ, I.; MORALES, M. A.; ROJAS, A. Polyphenols and AGEs/RAGE axis. Trends and challenges. **Food Research International**, v. 129, p. 108843, 2020.

GOTTSCHLING, M. et al. Congruence of Cordiaceae (Boraginales) inferred from ITS1 sequence data with morphology, ecology, and biogeography. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, Saint Louis, v. 92, n. 3, p. 425-437, 2005.

GUGLIUCCI, A. et al. Caffeic and chlorogenic acids in *Ilex paraguariensis* extracts are the main inhibitors of AGE generation by methylglyoxal in model proteins. **Fitoterapia**, v. 80, n. 6, p. 339-344, 2009.

GUGLIUCCI, A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 100, n. 10, p. 621-634, 2000.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**. Oxford University Press, USA, 2015.

HARTOG, J. W. L. et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. **European Journal of Heart Failure**, v. 9, n. 12, p. 1146-1155, 2007.

HEINECKE, J. W. Oxidized amino acids: culprits in human atherosclerosis and indicators of oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 32, n. 11, p. 1090-1101, 2002.

HELLWIG, M.; HENLE, T. Baking, ageing, diabetes: a short history of the Maillard reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 39, p. 10316-10329, 2014.

HERNÁNDES, T. et al. Ethnobotany and antibacterial activity of some plants used in traditional medicine of Zapotitlan de las Salinas, Puebla (Mexico). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 88, p. 181-188, 2003.

IINUMA, M. et al. Flavonoids synthesis. I.: Synthesis and spectroscopic properties of flavones with two hydroxy and five methoxy groups at C-2', 3', 4', 5, 6, 6', 7 and C-2', 3, 4', 5, 5', 6, 7. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, n. 4, p. 1656-1662, 1986.

IRVINE, G. B. et al. Protein aggregation in the brain: the molecular basis for Alzheimer's and Parkinson's diseases. **Molecular Medicine**, v. 14, n. 7, p. 451-464, 2008.

JAHAN, H.; CHOUDHARY, M. I. Glycation, carbonyl stress and AGEs inhibitors: a patent review. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 25, n. 11, p. 1267-1284, 2015.

JANG, S. et al. Inhibitory effects of ursolic acid on hepatic polyol pathway and glucose production in streptozotocin-induced diabetic mice. **Metabolism**, v. 59, n. 4, p. 512-519, 2010.

KANLAYA, R.; THONGBOONKERD, V. Molecular mechanisms of epigallocatechin-3-gallate for prevention of chronic kidney disease and renal fibrosis: preclinical evidence. **Current Developments in Nutrition**, v. 3, n. 9, p. nzz101, 2019.

KESAVAN, S. K. et al. Proteome wide reduction in AGE modification in streptozotocin induced diabetic mice by hydralazine mediated transglycation. **Scientific Reports**, v. 3, n. 1, p. 1-10, 2013.

KHAN, M. et al. Inhibitory effect of phenolic compounds and plant extracts on the formation of advance glycation end products: A comprehensive review. **Food Research International**, v. 130, p. 108933, 2020.

KOKILA, N. R. et al. Antiglycation and antioxidant activity of polysaccharides isolated from fruit extract of pomegranate (*Punica granatum*). **Pharmacology Online**, v. 1, p. 821-829, 2010.

KÖNIG, J.; JUNG, T.; GRUNE, T. Protein carbonylation in aging and senescence. **Protein Carbonylation: Principles, Analysis, and Biological Implications**, p. 272-290, 2017.

KUMAR, S. et al. Anti-inflammatory activity of herbal plants: a review. **International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry**, v. 2, n. 2, p. 272-281, 2013.

KVIECINSKI, M. R. Study of the antitumor potential of Brazilian *Bidens pilosa* L., *Casearea sylvestris* S., *Cordia verbenacea* DC and *Croton celtidifolus* B. In.: **Anais do Simpósio Brasileiro de Plantas Medicinais**, p. 21, 2010.

LADEIRA, R. S. **Preparação do extrato seco de *Cordia verbenacea***. Monografia (Especialização). Instituto Brasileiro de Estudos Homeopáticos, Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo, Porto Alegre. 2002.

LEAL, R. V. P. **Aplicação da espectrometria de massa por eletrospray na análise de biodiesel para predição de propriedades físicas e quantificação de ésteres metílicos**. Rio de Janeiro 2017. Tese (Doutorado do Programa de Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

LEE, E. Y. et al. Glycated albumin is a useful glycation index for monitoring fluctuating and poorly controlled type 2 diabetic patients. **Acta Diabetologica**, v. 48, n. 2, p. 167-172, 2011.

LENNICKE, C. et al. Redox proteomics: methods for the identification and enrichment of redox-modified proteins and their applications. **Proteomics**, v. 16, n. 2, p. 197-213, 2016.

LEVINE, R. L.; et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. **Methods Enzymol**, 346-357, 233, 1994.

LINS, A. P. et al. Two flavonoids from *Cordia verbenacea*. **Revista Latino-Americana de Química**, v. 21, n. 82, 1990.

LIU, J.; JING, H. Glycation of bovine serum albumin with monosaccharides inhibits heat-induced protein aggregation. **RSC Advances**, v. 6, n. 116, p. 115183-115188, 2016.

LIU, T. et al. NF- κ B signaling in inflammation. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2017.

LIU, Y.; HARTLEY, D. P.; LIU, J. Protection against carbon tetrachloride hepatotoxicity by oleanolic acid is not mediated through metallothionein. **Toxicology Letters**, v. 95, n. 2, p. 77-85, 1998.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: Nativas e exóticas**. Nova Odessa – SP: Instituto Plantarum, p. 100, 2002.

LUEBERT, F. et al. Familial classification of the Boraginales. **Taxon**, v. 65, n. 3, p. 502-522, 2016.

LUO, J. P.; DENG, Y. Y.; ZHA, X. Q. Mechanism of polysaccharides from *Dendrobium huoshanense*. On Streptozotocin-induced diabetic cataract. **Pharmaceutical Biology**, v. 46, n. 4, p. 243-249, 2008.

LV, L. et al. Purification, antioxidant activity and antiglycation of polysaccharides from *Polygonum multiflorum* Thunb. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 765-773, 2014.

MABRY, T. J.; MARKHAM, K. R.; THOMAS, M. B. The ultraviolet spectra of flavones and flavonols. In: **The Systematic Identification of Flavonoids**. Springer, Berlin, Heidelberg, 1970. p. 41-164.

MANZANARES, D. et al. Modification of tryptophan and methionine residues is implicated in the oxidative inactivation of surfactant protein B. **Biochemistry**, v. 46, n. 18, p. 5604-5615, 2007.

MARTIM, J. K. P.; MARANHO, L. T.; COSTA-CASAGRANDE, T. A. Role of the chemical compounds present in the essential oil and in the extract of *Cordia verbenacea* DC as an anti-inflammatory, antimicrobial and healing product. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 265, p. 113300, 2021.

MATIAS, E. F. F. et al. Atividade antibacteriana *in vitro* de *Croton campetris* A., *Ocimum gratissimum* L. e *Cordia verbenacea* DC. **Revista Brasileira de Biociências**. V. 8, n.3, p. 294-298, 2010.

MATIAS, E. F. F. et al. Biological activities and chemical characterization of *Cordia verbenacea* DC. as tools to validate the ethnobiological usage. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 213, 2013a.

MATIAS, E. F. F. et al. Modulation of the norfloxacin resistance in *Staphylococcus aureus* by *Cordia verbenaceae* DC. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 137, n. 1, p. 178, 2013b.

MATOS, F. J. A. **Introdução a fitoquímica experimental**. 3. Ed. Fortaleza: Edições UFC, p. 148, 2009.

MATSUDA, H. et al. Structural requirements of flavonoids for inhibition of protein glycation and radical scavenging activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 24, p. 5317-5323, 2003.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-435, 2008.

MEEPROM, A. et al. Isoferulic acid, a new anti-glycation agent, inhibits fructose-and glucose-mediated protein glycation *in vitro*. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 6439-6454, 2013.

MELO, J. I. M.; LEMOS, L. P. L. Sinopse taxonômica de Boraginaceae sensu lato A. Juss. no Estado de Alagoas, Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, v. 22, n. 3, p. 701-710, 2008.

MICHIELIN, E. M. Z. et al. Radical-scavenging activity of extracts from *Cordia verbenacea* DC. obtained by different methods. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 56, p. 89-96, 2011.

MILLER, J. S.; GOTTSCHLING, M. Generic classification in the *Cordiaceae* (Boraginales): resurrection of the genus *Varronia* P. Br. **Taxon**, v. 56, n. 1, p. 163-169, 2007.

MOLDOGAZIEVA, N. T. et al. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 2019.

MONTANARI JR., I. **Variabilidade genética em uma população de *Cordia verbenacea* DC. para características agronômicas e fitoquímicas**. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Agronômicas da UNESP, Botucatu, 2011.

MORAIS, M. P. P. et al. Analysis of protein glycation using phenylboronate acrylamide gel electrophoresis. In: **Protein Electrophoresis**. Humana Press, Totowa, NJ, p. 93-109, 2012.

MORO, I. J. ***Cordia verbenacea* DC.: estudo químico-biológico relacionado ao seu uso tradicional**. 2022. 112 f. Dissertação (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara, 2022.

MOSTAFA, A. A. et al. Plasma protein advanced glycation end products, carboxymethyl cysteine, and carboxyethyl cysteine, are elevated and related to nephropathy in patients with diabetes. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 302, n. 1, p. 35-42, 2007.

MOTOMURA, K. et al. Astragalosides isolated from the root of astragalus radix inhibit the formation of advanced glycation end products. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 17, p. 7666-7672, 2009.

MOTTA, B. P. et al. *In vitro* inhibition of protein glycation and advanced glycation end products formation by hydroethanolic extract and two fractions of *Simaba trichilioides* roots. **Natural Product Research**, v. 34, n. 16, p. 2389-2393, 2020.

NADEEM, M. et al. Therapeutic potential of rosmarinic acid: A comprehensive review. **Applied Sciences**, v. 9, n. 15, p. 3139, 2019.

NANDIYANTO, A. B. D.; OKTIANI, R.; RAGADHITA, R. How to read and interpret FTIR spectroscopy of organic material. **Indonesian Journal of Science and Technology**, v. 4, n. 1, p. 97-118, 2019.

NEGRE-SALVAYRE, A. et al. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 12, p. 3071-3109, 2009.

NEMET, I.; STRAUCH, C. M.; MONNIER, V. M. Favored and disfavored pathways of protein crosslinking by glucose: glucose lysine dimer (GLUCOLD) and crossline versus glucosepane. **Amino acids**, v. 40, n. 1, p. 167-181, 2011.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

OKABE, N.; HASHIZUME, N. Drug binding properties of glycosylated human serum albumin as measured by fluorescence and circular dichroism. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 17, n. 1, p. 16-21, 1994.

OLIVEIRA, L. G. S. Avaliação da atividade antifúngica e toxicidade do extrato etanólico de *Cordia verbenacea*. In: **Anais do Simpósio Brasileiro de Plantas Medicinais**, p. 29, 2010.

OZA, M. J.; KULKARNI, Y. A. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of the medicinal species of the genus *Cordia* (Boraginaceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 7, p. 755-789, 2017.

PAN, L. et al. Structural characterization and anti-glycation activity in vitro of a water-soluble polysaccharide from *Dendrobium huoshanense*. **Journal of Food Biochemistry**, v. 37, n. 3, p. 313-321, 2013.

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, v. 5, 2016.

PASSOS, G. F. et al. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, p. 323-333, 2006.

PEREIRA, J. A. S. **Avaliação da variabilidade do metabolismo secundário de *Cordia verbenacea* DC.** 2017. 157 f. Dissertação (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara, 2017.

PERRONE, A. et al. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 1, n.1, p. 578-611, 2020.

PINTO, J.E.B.P. et al. **Compêndio de plantas medicinais**. Lavras: UFLA/ FAEPE, p. 205, 2000.

PINTO, J.E.B.P.; CARDOSO, M.G.; ARRIGONI-BLANK, M.F. Estabelecimento de cultura de células em suspensão e identificação de flavonoides em *Cordia verbenacea* DC. **Revista Brasileira Plantas Medicinais**. V.11, n. 11, p. 7-11, 2009.

POULSEN, M. W et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. **Food Chemistry Toxicology**, 60, 10-37, 2013.

RABBANI, N.; THORNALLEY, P. J. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 93, n. 4, p. 803-813, 2018.

RABBANI, N.; XUE, M.; THORNALLEY, P. J. Dicarbonyl stress, protein glycation and the unfolded protein response. **Glycoconjugate Journal**, p. 1-10, 2021.

RAUF, A. et al. Proanthocyanidins: a comprehensive review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 116, p. 108999, 2019.

RAZA, R. et al. Identification of highly potent and selective α -glucosidase inhibitors with antiglycation potential, isolated from *Rhododendron arboreum*. **Records of Natural Products**, v. 9, n. 2, p. 262, 2015.

RECIO, M. C.; ANDUJAR, I.; L RIOS, J. Anti-inflammatory agents from plants: progress and potential. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 14, p. 2088-2103, 2012.

ROBERTS, J. A.; PEA, F.; LIPMAN, J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 52, n. 1, p. 1-8, 2013.

ROBERTS, M. F. et al. Brickellin, a novel flavone from *Brickellia veronicaefolia* and *B. chlorolepis*. **Phytochemistry**, v. 23, n. 1, p. 163-165, 1984.

ROHN, S. Possibilities and limitations in the analysis of covalent interactions between phenolic compounds and proteins. **Food Research International**, v. 65, p. 13-19, 2014.

RÖHRIG, U. F. et al. Rational design of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 3, p. 1172-1189, 2010.

ROLDÃO, E. F. et al. Evaluation of the antiulcerogenic and analgesic activities of *Cordia verbenacea* DC. (Boraginaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 119, n. 1, p. 94-98, 2008.

ROMÃO, G. B. **Estudo *in vitro* da ação de extrato hidroetanólico de *Cordia verbenacea* DC. Em espécies reativas de oxigênio de importância biológica.** 2016. 137 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara, 2016.

ROSENOER, V. M.; ORATZ, M.; ROTHCHILD, M. A. 1 ed. **Albumin: Structure, function and uses.** Elsevier, 2014.

SABITHA, R. et al. *p*-Coumaric acid ameliorates ethanol-induced kidney injury by inhibiting inflammatory cytokine production and NF- κ B signaling in rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 9, n. 5, p. 188, 2019.

SADOWSKA-BARTOSZ, I.; GALINIAK, S.; BARTOSZ, G. Kinetics of glycoxidation of bovine serum albumin by methylglyoxal and glyoxal and its prevention by various compounds. **Molecules**, v. 19, n. 4, p. 4880-4896, 2014.

SANTI, M. M. et al. Determinação do perfil fitoquímico de extrato com atividade antioxidante da espécie medicinal *Cordia verbenacea* DC. por HPLC-DAD. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p. 256-261, 2014.

SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. D. A. Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other AGE-related diseases. **Physiological Reviews**, v. 100, p. 407-461, 2019.

SEMCHYSHYN, H. M. Fructation *in vivo*: detrimental and protective effects of fructose. **BioMed Research International**, v. 1. n.1, 2013.

SÉRO, L. et al. Tuning a 96-well microtiter plate fluorescence-based assay to identify age inhibitors in crude plant extracts. **Molecules**, v. 18, p. 14320-14339, 2013.

SERTIÉ, J. A. A. et al. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* V: oral and topical anti-inflammatory activity, analgesic effect and fetus toxicity of a crude leaf extract. **Phytomedicine**, v. 12, n. 5, p. 338-344, 2005.

SERTIÉ, J. A. et al. Antiinflammatory activity and sub-acute toxicity of artemetin. **Planta Medica**, v. 56, n. 1, p. 36-40, 1990.

SERTIÉ, J. A. et al. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* III: oral and topical antiinflammatory activity and gastrototoxicity of a crude leaf extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 31, n. 2, p. 239-247, 1991.

SERTIÉ, J. A. et al. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea*. Part 1. Anti-inflammatory activity and toxicity of the crude extract of the leaves. **Planta Medica**, n. 54, v. 1, p. 7-10, 1988.

SHAKLAI, N.; GARLICK, R. L.; BUNN, H. F. Nonenzymatic glycosylation of human serum albumin alters its conformation and function. **Journal of Biological Chemistry**, v. 259, n. 6, p. 3812-3817, 1984.

SILVA, T. S.; SILVA, L. P.; MELO, J. I. M. Nomenclatural Updates in *Varronia* (Cordiaceae, Boraginales) from South America. **Harvard Papers in Botany**, v. 24, n. 1, p. 25-26, 2019.

SILVERSTEIN, R.M. et al. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 8ª edição, Editora LTC, 2019.

SINGH, P. et al. Potential dual role of eugenol in inhibiting advanced glycation end products in diabetes: proteomic and mechanistic insights. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2016.

SINGH, R. et al. Advanced glycation end-products: a review. **Diabetologia**, v. 44, n. 2, p. 129-146, 2001.

STAPF, M. N. S.; SILVA, T.S. 2020. **Varronia in Flora do Brasil 2020**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://reflora.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB105279>>. Acesso em: 20 dez. 2021.

SUDHAHAR, V.; KUMAR, S. A.; VARALAKSHMI, P. Role of lupeol and lupeol linoleate on lipemic–oxidative stress in experimental hypercholesterolemia. **Life Sciences**, v. 78, n. 12, p. 1329-1335, 2006.

SUZUKI, Y. J.; CARINI, M.; BUTTERFIELD, D. A. Protein carbonylation. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 12, n. 3, p. 323-325, 2010.

SZKUDLAREK, A. et al. Alteration of human serum albumin tertiary structure induced by glycation. Spectroscopic study. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 153, p. 560-565, 2016.

TARODA, N.; GIBBS, P. E. revision of the brazilian species of *Cordia* subgenus *Varronia* (Boraginaceae). **Notes from the Royal Botanic Garden Edinburgh**, 1986.

TAYLOR, D. M. et al. Tryptophan 32 potentiates aggregation and cytotoxicity of a copper/zinc superoxide dismutase mutant associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 22, p. 16329-16335, 2007.

THORNALLEY, P. J. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 419, n. 1, p. 31-40, 2003.

TICLI, F. K. et al. Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. **Toxicon**, v. 46, n. 3, p. 318-327, 2005.

TÖLKE, E. E. A. D. et al. Leaf anatomy with emphasis on separation of two species of *Varronia* P.Br. (Cordiaceae) of the Brazilian semi-arid region. **Brazilian Journal Botany**, v. 36, p. 189–201, 2013.

TORRES, N. M. P. O et al. A química dos produtos finais de glicação avançada. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 2, p. 375-392, 2018.

TRYNDA-LEMIESZ, L.; WIGLUSZ, K. Effects of glycation on meloxicam binding to human serum albumin. **Journal of Molecular Structure**, v. 995, n. 1-3, p. 35-40, 2011.

UMADEVI S.; GOPI V.; ELANGO VAN V. Regulatory mechanism of gallic acid against advanced glycation end-products induced cardiac remodeling in experimental rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 208, n. 1, p. 28-36, 2014.

VAN PUTTE, L.; DE SCHRIJVER, S.; MOORTGAT, P. The effects of advanced glycation end products (AGEs) on dermal wound healing and scar formation: a systematic review. **Scars, Burns & Healing**, v. 2, p. 2059, 2016.

VASAN, S. et al. An agent cleaving glucose-derived protein crosslinks *in vitro* and *in vivo*. **Nature**, v. 382, n. 6588, p. 275-278, 1996.

VELDE, V.V. et al. Cordialin A and B, two new triterpenes from *Cordia verbenacea* DC. **Journal of the Chemical Society Erkin Trans**, v. 1, p. 2697-2700, 1982.

VETTER, S. W.; INDURTHI, V. S. K. Moderate glycation of serum albumin affects folding, stability, and ligand binding. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, n. 23-24, p. 2105-2116, 2011.

VETTER, S. W.; INDURTHI, V. S. K. Moderate glycation of serum albumin affects folding, stability, and ligand binding. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, n. 23-24, p. 2105-2116, 2011.

VISTOLI, G. et al. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. **Free Radical Research**, v. 47, n. sup1, p. 3-27, 2013.

WAGNER, H.; BLADT, S.; ZGAINSKY, E. **Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas**. Berlim: Springer Verlag, p. 320, 1984.

WANG, Z. et al. Anti-glycative effects of oleanolic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 628, n. 1-3, p. 255-260, 2010.

WEI, Z; HUANG Q. et al. Adverse health consequences of dietary advanced glycation end products (AGEs) and inhibitory effects of natural ingredients on ages. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**, v. 1, n. 5, p. 1386-1390, 2017.

WU, C. H.; YEN, G. C. Inhibitory effect of naturally occurring flavonoids on the formation of advanced glycation endproducts. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 53, n. 8, p. 3167-3173, 2005.

XIE, Y.; CHEN, X. Structures required of polyphenols for inhibiting advanced glycation end products formation. **Current Drug Metabolism**, v. 14, n. 4, p. 414-431, 2013.

YAMAGUCHI, F. et al. Antioxidative and anti-glycation activity of garcinol from *Garcinia indica* fruit rind. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 2, p. 180-185, 2000.

YAMAGUCHI, Y. et al. Corosolic acid prevents oxidative stress, inflammation and hypertension in SHR/NDmcr-cp rats, a model of metabolic syndrome. **Life Sciences**, v. 79, n. 26, p. 2474-2479, 2006.

YANG, B.; ZHAO, M.; JIANG, Y. Anti-glycated activity of polysaccharides of longan (*Dimocarpus longan* Lour.) fruit pericarp treated by ultrasonic wave. **Food Chemistry**, v. 114, n. 2, p. 629-633, 2009.

YEH, W. et al. Polyphenols with antiglycation activity and mechanisms of action: a review of recent findings. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 25, n. 1, p. 84-92, 2017.

YILMAZ, Z. et al. The effect of resveratrol on glycation and oxidation products in plasma and liver of chronic methylglyoxal-treated rats. **Pharmacological Reports**, v. 70, n. 3, p. 584-590, 2018.

YIN, M. Anti-glycative potential of triterpenes: a mini-review. **BioMedicine**, v. 2, n. 1, p. 2-9, 2012.

ZENG, C. et al. Clinical/translational aspects of advanced glycation end-products. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 30, n. 12, p. 959-973, 2019.

ZHANG, Q. et al. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. **Journal of Proteome Research**, v. 8, n. 2, p. 754-769, 2009.

ZHAO, M. et al. Structural characterization of water-soluble polysaccharides from *Opuntia monacantha* cladodes in relation to their anti-glycated activities. **Food Chemistry**, v. 105, n. 4, p. 1480-1486, 2007.

ZIEMAN, S. J.; KASS, D. A. Advanced glycation end products cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. **Congest Heart Fail**, v. 10, n. 3, p. 144-151, 2004.