

## **EFEITOS DO ÁCIDO GÁLICO NA RESPOSTA VASCULAR: INTERAÇÃO COM O FATOR HIPERPOLARIZANTE DERIVADO DO ENDOTÉLIO (EDHF)<sup>1</sup>**

*EFFECTS OF GALIC ACID ON THE VASCULAR RESPONSE: INTERACTION  
WITH THE ENDOTHELIUM DERIVED HYPERPOLARIZING FACTOR (EDHF)*

**Hilda Tahim de Souza<sup>2</sup> e Claudia Roberta de Andrade<sup>3</sup>**

### **RESUMO**

Doenças cardiovasculares ainda são uma das maiores causas de óbito no mundo inteiro e um dos motivos são as alterações endoteliais provocadas, em parte, pela formação de espécies reativas de oxigênio. Nesse contexto, compostos fenólicos que possuem ação antioxidante, como o ácido gálico, destacam-se como agentes promissores na proteção vascular ao estresse oxidativo. Considerando as propriedades terapêuticas do ácido gálico, o presente estudo tem como objetivo avaliar os possíveis efeitos do ácido gálico sobre a resposta vascular e sua influência na estimulação do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE), por meio de uma revisão de literatura de modelos realizados em *ex vivo*, *in vivo* e *in vitro*. Após um refinamento detalhado, seguindo critérios previamente determinados, dez estudos, dentro de um intervalo de 10 anos, foram selecionados na base de dados PubMed. Dos ensaios selecionados, foi possível afirmar que o ácido gálico possui um potente efeito vasorrelaxante e uma melhora do tônus vascular. Os estudos apontaram a interação direta mediada por meio dos vasodilatadores óxido nítrico (ON) e o FHDE. Portanto, foi possível afirmar que o ácido gálico exerce, simultaneamente, um efeito vasorrelaxante dependente do endotélio e um efeito anti-hipertensivo sempre mediado pelas vias ON e FHDE. Este estudo sugere o ácido gálico como uma abordagem terapêutica promissora no tratamento de doenças vasculares; no entanto, as pesquisas demonstram a importância de estudos mais aprofundados da relação efetividade com a via do FHDE como também prováveis efeitos quanto à sua toxicidade.

**Palavras-chave:** Ácido gálico, Disfunção endotelial, Endotélio vascular, Fator hiperpolarizante derivado do endotélio.

### **ABSTRACT**

*Cardiovascular diseases are still one of the biggest causes of death worldwide and one of the reasons is the endothelial alterations caused, in part, by the formation of reactive oxygen species. In this context, phenolic compounds that have antioxidant action, such as gallic acid, stand out as promising agents in vascular protection against oxidative stress. Considering the therapeutic properties of gallic acid, the present study aims to evaluate the possible effects of gallic acid on vascular response and its influence on the stimulation of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDF), through a literature review of models performed in *ex vivo*, *in vivo* and *in vitro*. After a detailed refinement, following previously determined criteria, ten studies, within a 10-year interval, were selected from the PubMed database. From the selected trials, it was possible to affirm that gallic acid has a potent vasorelaxant effect and an improvement in vascular tone. The studies pointed to a direct interaction mediated through the vasodilators nitric oxide (NO) and FHDE. Therefore, it was possible to affirm that gallic acid exerts, simultaneously, an endothelium-dependent vasorelaxant effect*

<sup>1</sup> Tipo de publicação: Artigo originado de Trabalho Final de Graduação.

<sup>2</sup> Informações da autora: Graduanda em Biomedicina - Centro Universitário Christus, Fortaleza - CE, Brasil. E-mail: souza.b.hilda@gmail.com

<sup>3</sup> Informações da autora: Orientadora. Docente do curso de Biomedicina - Centro Universitário Christus, Fortaleza - CE, Brasil. E-mail: claudiarandrade@gmail.com

*and an antihypertensive effect always mediated by the ON and FHDE pathways. This study suggests gallic acid as a promising therapeutic approach in the treatment of vascular diseases; however, research shows the importance of more in-depth studies of the effectiveness relationship with the FHDE pathway as well as probable effects regarding its toxicity.*

**Keywords:** *Endothelial dysfunction, Vascular endothelium, Endothelium-derived hyperpolarizing factor, Gallic acid.*

## INTRODUÇÃO

O endotélio vascular é uma monocamada na interface entre sangue e tecido, revestindo a superfície luminal de todos os vasos sanguíneos. Essas células são sensíveis a alterações no fluxo ou na pressão do sangue, e em resposta, secretam ou inibem a liberação de fatores que irão influenciar a reatividade vascular (PANNU; CALTON; SOARES, 2016). Pode-se afirmar que o endotélio vascular é uma importante estrutura na manutenção da homeostase cardiovascular (VAMVAKIS *et al.*, 2020).

A integridade endotelial é essencial para as funções vasculares, através da síntese e/ou liberação de substâncias vasodilatadoras, como o ON, o FHDE, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e bradicininas, como, também, a liberação das substâncias vasoconstritoras, conhecidas como fatores de contração derivado do endotélio (FCDE), que são as endotelinas, os endoperóxidos (ciclooxigenase e tromboxano A<sub>2</sub>), a angiotensina II, as espécies reativas de oxigênio, bem como acetilcolina, serotonina, trombina, nucleotídeos da adenosina, vasopressina e o ácido araquidônico (BATLOUNI, 2001).

O FHDE desencadeia a hiperpolarização no músculo liso vascular resistente a inibidores da ciclooxigenase (COX) e do óxido nítrico sintase (ONs). (FÉLÉTOU, VANHOUTTE, 1996), sendo considerado como um sinal elétrico gerado e/ou sintetizado, liberado no endotélio hiperpolarizando a célula do músculo liso vascular que, em resposta, ocorre seu relaxamento (COLEMAN; TARE; PARKINGTON, 2001). O mecanismo de hiperpolarização é mediado com base no local do evento, ocorrendo um aumento na concentração dos íons de cálcio ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>), ativando canais de íons de potássio (K<sup>+</sup>) dependentes de na reação de íons de cálcio (Ca<sup>2+</sup> (KCa)) e K<sup>+</sup>; em seguida, ocorre uma síntese das substâncias, gerando sinapses capazes de difundir por meio das membranas comunicantes mioendoteliais para músculo liso vascular, ocorrendo uma resposta endotelial, dessa maneira, a hiperpolarização é transferida para músculo, o FHDE ativa canais de K<sup>+</sup> e causa hiperpolarização dependente do endotélio acompanhado pelo fechamento da canais de Ca<sup>2+</sup> sensíveis à voltagem (VCa<sup>2+</sup>) que resultam em relaxamento (LUKSHA; AGEWALL; KUBLICKIENE, 2009).

Quando o equilíbrio entre os fatores contráteis e relaxantes das células endoteliais são suspensos ocorre uma disfunção endotelial, provocando a diminuição de ON, da PGI<sub>2</sub> e do FHDE. A sensibilização diminuída dos fatores de relaxamento pode ocasionar uma aceleração da coagulação intravascular, um aumento da proliferação de células musculares lisas, levando à hipertrofia e/ou hiperplasia da parede vascular (CARVALHO *et al.*, 2001).

A disfunção endotelial tem sido observada em fatores cardiovasculares bem estabelecidos, como a hipertensão (CARVALHO *et al.*, 2001), a obesidade (HIGASHI *et al.*, 2001), o diabetes mellitus (SABBATINELLI *et al.*, 2017), e, também, a insuficiência cardíaca, que está claramente associada ao estresse oxidativo (HEITZER *et al.*, 2001), considerado como uma das características no desenvolvimento da aterosclerose (DAIBER *et al.*, 2016) também associado ao tromboembolismo venoso (CUI *et al.*, 2020).

Estratégias terapêuticas são capazes de melhorar a função endotelial diminuído ou, até mesmo, evitando outros fatores de risco. Entre essas estratégias estão as não farmacológicas, que são: redução de peso corporal, guiada por uma dieta adequada, obtendo resultados satisfatórios na diminuição da inflamação como também na liberação de citocinas circulantes nos vasos (ZICCARDI *et al.*, 2002), a restrição da ingestão de sal, obtendo a melhora o tônus do vaso, como a redução da sua rigidez por meio da liberação de ON (OBERLEITHNER *et al.*, 2007), e também da atividade física, que melhora a circulação sanguínea, diminuindo o estresse oxidativo (HIRATA *et al.*, 2010).

Quanto às estratégias farmacológicas, sugere-se a utilização de medicamentos como, os antagonistas de canais de cálcio (HIRATA *et al.*, 2010), os betas bloqueadores (HILLEBRAND *et al.*, 2009), os inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA) (SALAH *et al.*, 2018), os antagonistas de receptores da angiotensina (HE *et al.*, 2020), os inibidores de renina (IMANISHI *et al.*, 2008), as estatinas (NISSEN, 2006), e as ezetimibas (TAKASE *et al.*, 2017).

Nesse contexto, plantas medicinais são conhecidas por possuírem um gama de propriedades farmacológicas, devido a seus compostos, por exemplo, os polifenólicos, alguns estudos abordam esses compostos como fonte terapêutica alternativa (ALVES *et al.*, 2020).

Na literatura, encontram-se estudos com extratos oriundos de folhas da planta *Toona sinensis* (Juss.), conhecida como Mogno chinês, (LIAO *et al.*, 2009) da *Ipomoea batatas* Lam, conhecida como batata doce roxa (CHEN *et al.*, 2011), da *Rubus suavissimus*, conhecida como amora-preta chinesa (HSEU *et al.*, 2011); foram evidenciados seus efeitos antiangiogênicos, inibindo a formação de novas células endoteliais e maturação de novos vasos. Esses efeitos ocorreram devido à presença do ácido gálico em suas composições (LIAO *et al.*, 2009; HSEU *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2011). A administração de compostos isolados do ácido gálico foi utilizada como um método de forma preventiva e/ou como tratamento na redução de níveis elevados de lipídios no sangue e inflamações (CHOUBEY *et al.*, 2015), como inibidor da agregação plaquetária e da trompobina (ZHANG *et al.*, 2021), nas hiperlipidemias (IBITOYE; AJIBOYE, 2017), no acidente vascular cerebral (BOK *et al.*, 2000) e também como ativador de contato para a endogenética da coagulação, a fim de explorar anomalias de coagulação (ROISINV; STEURS; QUENTINV, 2002).

O ácido gálico (ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico) é um composto polifenólico amplamente encontrado na natureza, tais como em folhas de (*Toona sinensis*) (HSEU *et al.*, 2011), raízes e cascas de romãs (BENSAAD *et al.*, 2017) em nozes (MANACH *et al.*, 2004) em algumas espécies de plantas

de madeira dura, como o carvalho (*Quercus robur*) (EYLES *et al.*, 2004), em frutas, como pequi (FIGUEIREDO *et al.*, 2016), jabuticaba (INADA *et al.*, 2015), maçã gala (SOARES *et al.*, 2008), castanha de caju (CHAVES *et al.*, 2010), uva (PASINI *et al.*, 2019), mamão, banana (SEPTEMBRE-MALATERRE *et al.*, 2016) e também em bebidas processadas, tais como vinhos tintos e chá verdes (MOHAPATRA; MONDAL; PATI, 2006).

Existem relatos na literatura de que o ácido gálico tem efeitos terapêuticos benéficos tais como: anticarcinogênico (CHIA *et al.*, 2010) antimutagênico (JAGAN *et al.*, 2008) antiproliferativo, hepatoprotetor (CHEN *et al.*, 2011), antiangiogênico (HSEU *et al.*, 2011), antiviral (AHN *et al.*, 2002), antibacteriano contra vários patógenos, incluindo a *Escherichia coli*, o *Staphylococcus aureus*, o *Pseudomonas aeruginosa* e a *Klebsiella pneumonia* (VAQUERO; ALBERTO; NADRA, 2007).

Oliveira e colaboradores (2016) observaram os efeitos do ácido gálico na resposta cardiovascular em ratas, em que este fenólico foi capaz de apresentar ação antioxidante, desencadeando abertura nos canais de  $K^+$ , auxiliando a fosforilação do óxido nítrico sintase endotelial, promovendo um relaxamento dependente e independente do endotélio.

Em estudo do perfil lipídico em pacientes diabéticos, foi avaliada a capacidade do ácido gálico de reduzir a *low density lipoprotein (LDL)*, evitando os danos nas células endoteliais (FERK *et al.*, 2018). Em ratos diabéticos, o ácido gálico influenciou um aumento do relaxamento do leito vascular mesentérico à histamina (BADAVI *et al.*, 2017).

Rashid *et al.* (2018) confirmaram ação anti-inflamatória e preventiva da disfunção endotelial em ratos hipertensos e cirróticos, por meio de estudos com extratos da groselha preta contendo ácido gálico.

Devido às inúmeras publicações com base no ácido gálico e seus derivados, há um crescente interesse em avaliar os efeitos na resposta vascular, tais como o seu mecanismo de ação e as prováveis interações com os vasoprotetores. O objetivo desta revisão é analisar e verificar os estudos que comprovam a interação do ácido gálico com o FHDE na resposta vascular.

## MÉTODO

Para o segmento do estudo, utilizou-se o método de pesquisa bibliográfica, o qual consiste na análise da bibliografia, para o levantamento e avaliação do que já foi produzido sobre o assunto que é tema da pesquisa científica, caracterizando tal pesquisa como uma revisão da literatura.

O levantamento de dados foi realizado na base de dados PubMed, utilizando-se como descritores os termos ácido gálico, disfunção endotelial, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e endotélio vascular, fazendo uso quando necessário, do conector “e”.

A pesquisa deu-se entre os meses de julho a outubro de 2021 e, incluíram-se no estudo as bibliografias produzidas entre os anos de 2011 a outubro de 2021, por apresentarem maior atualização científica.

Foram alvos desde estudo, produções que relatavam o uso e os benefícios do ácido gálico em animais e os seus possíveis efeitos sobre a resposta vascular atribuindo ao fator hiperpolarizante derivado do endotélio, excluindo-se desde estudo, artigos de revisão, artigos não publicados em português e inglês, teses, monografias, capítulos de livros, dissertações e aqueles que não atendiam aos objetivos da pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a apuração, obteve-se o montante de 10 (dez) achados. Os artigos incluídos foram dispostos de acordo com os seguintes critérios: autores, ano, modelo de estudo, objetivo e principais resultados de cada estudo (tabela1), sendo assim, esses dados foram analisados conforme o objetivo deste trabalho.

**Tabela 1** - Artigos selecionados sobre estudos dos efeitos do ácido gálico na resposta vascular e interação com o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE), contendo autor, ano, modelo de estudo, objetivo e principais resultados.

Nº	Autor (ref.)	Ano	Modelo de estudo	Objetivo	Principais resultados
1	SENEJOUX <i>et al.</i>	2012	In vivo, ex vivo	Analisar efeitos do extrato hidroalcolico da fruta <i>Nitraria sibirica Pall</i> , em ratos espontaneamente hipertensos	O estudo evidenciou que o extrato hidroalcolico de <i>Nitraria sibirica Pall</i> contendo 23,6 +/- 0,03 de ácido gálico por grama, foi capaz de induzir o vasorrelaxamento ocorrendo uma ativação da síntese do óxido nítrico induzindo a produção do FHDE nos vasos, confirmando um efeito hipotensor significativo
2	IDRIS KHODJA <i>et al.</i>	2012	In vivo, ex vivo	Investigar as respostas vasculares em ratos jovens e de meia idade após o consumo de vinho tinto com foco no polifenólico ácido gálico	Percebi -se que o ácido gálico contido no vinho tinto ajudou a exercer alguns papéis na artéria mesentérica, como, ações antioxidante e vasorelaxante, mediados por vasodilatares o ON e o FHDE. Ocorrendo uma melhora a disfunção endotelial como também uma proteção nas células contra o envelhecimento
3	DALROS <i>et al.</i>	2012	In vivo, ex vivo	Investigar o consumo de vinho tinto durante 4 semanas em ratos de meia idade, quantificando os polifenóis e a sua atuação na resposta da disfunção endotelial	Confirmou-se uma melhora significativa no relaxamento do endotélio mediado pelo ON e o FHDE, ocorrendo um retardo na disfunção endotelial e proteção nas células contra o envelhecimento

4	KIM <i>et al.</i>	2013	In vivo, ex vivo	Avaliar a capacidade fenólica contida no suco de <i>Aronia melacarpa</i> (chokberry) e sua atuação na resposta vascular em células endoteliais da artéria coronária suína	Utilizou-se o equivalente de 7,15g de ácido gálico (GAE) para estudo, observaram a capacidade de induzir relaxamentos dependentes do endotélio, como também o aumento na composição de ONs em alguns vasos
5	ALBUQUE RQUE <i>et al.</i>	2017	In vivo, ex vivo e in vitro	Avaliar ações, antioxidante e vasodilatadora, nas artérias mesentéricas superiores de ratos, através do extrato da casca de uva fermentada	Observou-se ações antioxidantes pontuada com a quantificação do ácido gálico uma melhora no tônus vascular induzido pela a formação de ON e a estimulação do FHDE, e ações vasodilatadoras
6	BADAVI <i>et al.</i>	2017	In vivo, ex vivo	Investigar os efeitos do ácido gálico na resposta do leito vascular mesentérico à histamina em ratos diabéticos	Percebeu-se que durante o tratamento com ácido gálico o leito vascular mesentérico a histamina foi restaurando em resposta vasodilatadora
7	RASHID <i>et al.</i>	2018	In vivo, ex vivo	Avaliar os efeitos do suco de groselha preta rico em polifenóis em ratos hipertensos e cirróticos	Confirmou-se que, devido à presença do ácido gálico e sua atuação vascular melhora na resposta inflamatória e prevenção da disfunção endotelial.
8	TOKOUDA GBA <i>et al.</i>	2018	In vivo, ex vivo	Avaliar o uso terapêutico das folhas do cajazeiro por meio de um estudo fitoquímico em relação à hipertensão	Notificou-se a pesquisa que através da determinação dos polifenóis confirmam que houve atividade vasodilatadora nas artérias dos porcos devido à função do ácido gálico, percebeu uma ação vasodilatadora mediada por ON e FHDE
9	AEKTHAM MARAT; PANNANGP ETCH; TANGSUCH ARIT.	2020	In vivo, ex vivo	Investigar possíveis mecanismos vasodilatadores em leitos arteriais mesentéricas em ratos hipertensos utilizando o extrato de folhas de <i>Moringa oleífera</i>	Observou-se que ocorreu um relaxamento nos leitos arteriais por meio de uma hiperpolarização mediada pelo FHDE
10	MUÑOZ-BERNAL <i>et al.</i>	2021	In vivo, ex vivo	Investigar a atuação e os efeitos do bagaço da uva e do vinho tinto, demonstrando atuação de outros fenólicos	A pesquisa confirmou que o teor de ácido gálico presente no vinho tinto e no bagaço de uva é maior em relação aos outros fenólicos que corroboraram diretamente nas pesquisas anteriores, que este fenólico causa um vasorrelaxamento mediado por FHDE e reafirma a proteção vascular

De acordo com os resultados exposto na tabela 1, o artigo de número 1, pontua um estudo feito a partir do extrato do fruto de *Nitraria sibirica Pall*, usado na medicina chinesa para tratar hipertensão em humanos através dos seus polifenóis, desta vez o estudo verificou o teor fenólico do ácido gálico através de um extrato hidroalcolico do fruto, que em experimentos em ratos pode-se observar



um vasorelaxamento, uma ativação da síntese do ON e uma produção de FHDE, confirmando um efeito hipotensor vascular (SENEJOUX *et al.*, 2012).

Os autores dos artigos 2 e 3 afirmam que os efeitos foram menores no relaxamento quando mediado pelo FHDE na artéria mesentérica, ambos confirmam que a ingestão de vinho tinto foi capaz de evitar o estresse oxidativo vascular, prevenindo a disfunção endotelial em ratos jovens, como também retardar o envelhecimento das células vasculares de ratos em meia idade, considerado para as duas pesquisas que uma proporção, para cada 1 litro de vinho produziu 471mg/g de compostos fenólicos totais, expressos em ácido gálico (IDRIS KHODJA *et al.*, 2012; DAL-ROS *et al.*, 2012).

Os artigos 4, 6 e 7 evidenciaram os efeitos do ácido gálico como um potente vasodilatador do endotélio, sendo capaz de induzir e ocasionar um aumento na composição de ONs e, em alguns vasos sanguíneos (KIM *et al.*, 2013), restauraram o leito vascular (BADAVI *et al.*, 2017), como também observaram uma melhora na resposta inflamatória e prevenção da disfunção endotelial (RASHID *et al.*, 2018). Esses estudos não relatam, nitidamente, a contribuição da via do FHDE, mas já é sabido, que os vasodilatadores ON, PGI<sub>2</sub> e o FHDE contribuem para o tônus vascular e a reatividade nas artérias (BADAVI *et al.*, 2017).

No artigo 5 os autores avaliaram atividade antioxidante vascular *in vitro e ex vivo*, em artérias mesentéricas superiores de ratos, utilizando extratos de cascas de uvas fermentadas e não fermentadas, constataram que o extrato de uva fermentada teve uma atuação sobre o endotélio desnudo ocasionando seu relaxamento, em conclusão, ocorreu uma atividade antioxidante, confirmaram uma indução ao relaxamento devido à interação do ácido gálico e as vias dependentes do endotélio, o ON e o FHDE (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017).

O artigo de número 8 aborda um provável efeito terapêutico contido nas folhas do cajazeiro por uma determinação fenólica, a pesquisa confirma uma ação vasodilatadora nas artérias em porcos. Os pesquisadores correlacionam que tal ação foi devido à função já relatada em outros estudos pelo ácido gálico e corroboram que toda ação foi mediada pelo ON e FHDE (TOKOUDAGBA *et al.*, 2018).

Os autores do artigo de número 9 investigaram a atuação do extrato das folhas de *Moringa oleífera*, conhecida popularmente, como árvore da vida ou acácia branca, devido à presença de polifenóis, sendo um deles, o ácido gálico, e foi possível observar um efeito vasodilatador natural exercido contra a hipertensão. Sua atuação ocorreu por meio de uma hiperpolarização mediada pelo FHDE em ação dependente do endotélio (AEKTHAMMARAT; PANNANGPETCH; TANGSUCCHARIT, 2020).

A pesquisa de número 10, confirma que o teor de ácido gálico presente no bagaço da uva e no vinho tinto é maior em relação aos outros fenólicos, e corroboram para os resultados das pesquisas anteriores, como, o vasorelaxamento mediado pela via do FHDE e a confirmação de proteção vascular (MUÑOZ-BERNAL *et al.*, 2021).

O metabolismo oxidativo excessivo é um dos principais fatores que desencadeiam doenças vasculares, essa complicação vascular ocorre devido uma diminuição da biodisponibilidade de ON,

principal agente vasodilatador, por efeito deletério de radicais livres. Dessa forma, compostos fenólicos que possuem ação antioxidante, como o ácido gálico, se destacam como agentes promissores na proteção dos vasos sanguíneos.

## CONCLUSÃO

Pelos estudos analisados, foi possível afirmar que o ácido gálico exerce, simultaneamente, um efeito vasorrelaxante dependente do endotélio e um efeito anti-hipertensivo sempre mediado pelas vias ON e FHDE, melhorando a disfunção endotelial e protegendo as células contra o envelhecimento.

Os estudos sugerem que o ácido gálico pode ser um futuro agente terapêutico em doenças vasculares relacionadas à disfunção endotelial e à hipertensão, bem como no tratamento de doenças cardiovasculares.

Como proposta para trabalhos futuros, sugerem-se pesquisas com estudos mais aprofundados da relação efetividade com a via do FHDE, como também prováveis efeitos de toxicidade no sistema vascular.

## REFERÊNCIAS

AEKTHAMMARAT, Direk; PANNANGPETCH, Patchareewan; TANGSUCHARIT, Panot. Moringa oleifera leaf extract induces vasorelaxation via endothelium-dependent hyperpolarization and calcium channel blockade in mesenteric arterial beds isolated from L-NAME hypertensive rats. **Clinical And Experimental Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 490-501, 2020.

AHN, Mi-Jeong *et al.* Inhibition of HIV-1 Integrase by Galloyl Glucoses from Terminalia chebula and Flavonol Glycoside Gallates from Euphorbia pekinensis. **Planta Medica**, v. 68, n. 5, p. 457-459, 2002.

ALBUQUERQUE, José George F. *et al.* Antioxidant and vasorelaxant activities induced by northeastern Brazilian fermented grape skins. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2017.

ALVES, Camila Bastos *et al.* Correlation of polyphenol content and antioxidant capacity of selected teas and tisanes from Brazilian market. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 23, 2020.

BADAVI, Mohammad *et al.* Gallic acid improves endothelium-dependent vasodilatory response to histamine in the mesenteric vascular bed of diabetic rats. **Journal Of Diabetes**, v. 9, n. 11, p. 1003-1011, 2017.



BATLOUNI, Michel. Endotélio e hipertensão arterial. **Revista brasileira hipertensão**, v. 8, n. 3, p. 328-338, 2001.

BENSAAD, Lamees A. *et al.* Anti-inflammatory potential of ellagic acid, gallic acid and punicalagin A&B isolated from *Punica granatum*. **Bmc Complementantary Medicine and Therapies**, v. 47, n. 17, p. 1-10. 2017.

BOK, Song-Hae *et al.* **Method for preventing or treating elevated blood lipid level-related diseases by administering natural phenolic compounds**. Depositante: Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology KRIBB. US n. US6133311A. Depósito: 15 set. 1999. Concessão: 17 out. 2000. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US6133311A/en>. Acesso em: 14 out. 2021.

CARVALHO, Maria Helena Catelli *et al.* Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Revista Brasileira Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 76-88, 2001.

CHAVES, Mariana H. *et al.* Fenóis totais, atividade antioxidante e constituintes químicos de extratos de *Anacardium occidentale* L., Anacardiaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 1, p. 106-112, 2010.

CHEN, Chiao-Ming *et al.* Constituents in purple sweet potato leaves inhibit in vitro angiogenesis with opposite effects ex vivo. **Nutrition**, v. 27, n. 11-12, p. 1177-1182, 2011.

CHIA, Yi-Chen *et al.* Anti-Neoplastic Effects of Gallic Acid, a Major Component of *Toona sinensis* Leaf Extract, on Oral Squamous Carcinoma Cells. **Molecules**, v. 15, n. 11, p. 8377-8389, 2010.

CHOUBEY, Sneha *et al.* Medicinal importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review. **Pharmaceutical Patent Analyst**, v. 4, n. 4, p. 305-315, 2015.

COLEMAN, Harold A.; TARE, Marianne; PARKINGTON, Helena C. EDHF is not K<sup>+</sup> but may be due to spread of current from the endothelium in guinea pig arterioles. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 280, n. 6, p. H2478-H2483, 2001.

CUI, Songping *et al.* Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 6, p. 1421-1424, 2020.

DAIBER, Andreas *et al.* Targeting vascular (endothelial) dysfunction **Pharmacology**, v. 174, n. 12, p. 1591-1619, 2016.

DAL-ROS, Stéphanie *et al.* Red wine polyphenols improve an established aging-related endothelial dysfunction in the mesenteric artery of middle-aged rats: role of oxidative stress. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, v. 419, n. 2, p. 381-387, 2012.

FÉLÉTOU, Michel; VANHOUTTE, Paul M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. **Clinical and experimental pharmacology and physiology**, v. 23, n. 12, p. 1082-1090, 1996.

FIGUEIREDO, Patrícia Rosane Leite de *et al.* Caryocar coriaceum Wittm. (Pequi) fixed oil presents hypolipemic and anti-inflammatory effects in vivo and in vitro. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 191, p. 87-94, 2016.

HEITZER, Thomas *et al.* Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. **Circulation**, v. 104, n. 22, p. 2673-2678, 2001.

HIGASHI, Yukihiro *et al.* Effect of obesity on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension. **American journal of hypertension**, v. 14, n. 10, p. 1038-1045, 2001.

HILLEBRAND, Uta *et al.* Nebivolol decreases endothelial cell stiffness via the estrogen receptor beta: a nano-imaging study. **Journal of hypertension**, v. 27, n. 3, p. 517-526, 2009.

IBITOYE, Oluwayemisi B.; AJIBOYE, Taofeek O. Dietary phenolic acids reverse insulin resistance, hyperglycaemia, dyslipidaemia, inflammation and oxidative stress in high-fructose diet-induced metabolic syndrome rats. **Archives Of Physiology and Biochemistry**, v. 124, n. 5, p. 410-417, 2017.

IDRIS KHODJA, Noureddine *et al.* Grape-derived polyphenols improve aging-related endothelial dysfunction in rat mesenteric artery: role of oxidative stress and the angiotensin system. **PloS one**, v. 7, n. 2, p. 1-10, 2012.

IMANISHI, Toshio *et al.* Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. **Hypertension**, v. 52, n. 3, p. 563-572, 2008.

INADA, Kim Ohanna Pimenta *et al.* Screening of the chemical composition and occurring antioxidants in jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) and jussara (*Euterpe edulis*) fruits and their fractions. **Journal of Functional Foods**, v. 17, p. 422-433, 2015.

JAGAN, Sundaram *et al.* Antiproliferative potential of gallic acid against diethylnitrosamine-induced rat hepatocellular carcinoma. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 319, n. 1, p. 51-59, 2008.

KIM, Jong Hun *et al.* Aronia melanocarpa juice, a rich source of polyphenols, induces endothelium-dependent relaxations in porcine coronary arteries via the redox-sensitive activation of endothelial nitric oxide synthase. **Nitric Oxide**, v. 35, p. 54-64, 2013.

LIAO, J.-W. *et al.* Mutagenicity and Safety Evaluation of Water Extract of Fermented *Toona Sinensis* Roemor leaves. **Journal of food science**, v. 74, n. 1, p. 7-13, 2009.

LUKSHA, Leanid; AGEWALL, Stefan; KUBLICKIENE, Karolina. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease. **Atherosclerosis**, v. 202, n. 2, p. 330-344, 2009.

MANACH, Claudine *et al.* Polyphenols: food sources and bioavailability. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 5, p. 727-747, 2004.

MOHAPATRA, PK Das; MONDAL, Keshab C.; PATI, Bikas R. Production of tannase through submerged fermentation of tannin-containing plant extracts by *Bacillus licheniformis* KBR6. **Polish Journal of Microbiology**, v. 300, p. 297-301, 2006.

MUÑOZ-BERNAL, Óscar A. *et al.* Cardioprotective effect of red wine and grape pomace. **Food Research International**, v. 140, p. 110069, 2021.

NISSEN, Steven E. *et al.* Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. **Jama**, v. 295, n. 13, p. 1556-1565, 2006.

OBERLEITHNER, Hans *et al.* Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 41, p. 16281-16286, 2007.

OLIVEIRA, Lais Moraes de *et al.* The vasorelaxant effect of Gallic acid involves endothelium-dependent and -independent mechanism. **Vascular Pharmacology**, v. 81, n. 8, p. 69-74, 2016.

PANNU, Poonam K.; CALTON, Emily K.; SOARES, Mario J. Calcium and Vitamin D in Obesity and Related Chronic Disease. **Advances In Food and Nutrition Research**, p. 57-100, 2016.

RASHID, Sherzad *et al.* Polyphenol-Rich Blackcurrant Juice Prevents Endothelial Dysfunction in the Mesenteric Artery of Cirrhotic Rats with Portal Hypertension: role of oxidative stress and the angiotensin system. **Journal Of Medicinal Food**, v. 21, n. 4, p. 390-399, 2018.

ROISINV, Jean-Paul; STEURS, Stéphane; QUENTINV, Gérard. **Gallic acid derivatives and use for exploring endogenetic coagulation**. Depositante: USTAGO DIAGNOSTICA. WO2002076921A1. Depósito: 23 mar. 2001. Concessão: 3 out. 2002. Disponível em: <https://bit.ly/3yqZgvm>. Acesso em: 14 out. 2021.

SABBATINELLI, Jacopo *et al.* Platelet-Derived NO in Subjects Affected by Type 2 Diabetes with and without Complications: is there any relationship with their offspring? **Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 125, n. 05, p. 290-296, 2017.

SALAH, Bochra Ben *et al.* Design, synthesis of novel Triazolones and bis-Triazolones derivatives under ultrasound irradiation and evaluation as potent angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. **Bioorganic chemistry**, v. 76, p. 147-153, 2018.

SEPTEMBRE-MALATERRE, Axelle *et al.* Evaluation of nutritional and antioxidant properties of the tropical fruit's banana, litchi, mango, papaya, passion fruit and pineapple cultivated in Réunion French Island. **Food Chemistry**, v. 212, p. 225-233, 2016.

SENEJOUX, François *et al.* Vasorelaxant and hypotensive effects of a hydroalcoholic extract from the fruits of *Nitraria sibirica* Pall. (Nitrariaceae). **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 141, n. 2, p. 629-634, 2012.

TAKASE, Susumu *et al.* Ezetimibe in Combination with Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, v. 37, n. 2, p. 350-358, 2017.