



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

VICTOR HUGO LUCENA DE ALBUQUERQUE

**PLANTAS MEDICINAIS HIPOGLICEMIANTES: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA
AÇÃO DE ESPÉCIES NATIVAS COM MONOGRAFIA NA FARMACOPÉIA
BRASILEIRA.**

MACEIÓ
2023

VICTOR HUGO LUCENA DE ALBUQUERQUE

**PLANTAS MEDICINAIS HIPOGLICEMIANTES: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA
AÇÃO DE ESPÉCIES NATIVAS COM MONOGRAFIA NA FARMACOPÉIA
BRASILEIRA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF), da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Sabrina Neves

MACEIÓ
2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

A345p Albuquerque, Victor Hugo Lucena de.
Plantas medicinais hipoglicemiantes: evidências científicas da ação de espécies nativas com monografia na Farmacopéia Brasileira / Victor Hugo Lucena de Albuquerque. – 2023.
90 f. : il. color.

Orientadora: Sabrina Neves.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas.
Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 75-90.

1. Diabetes mellitus. 2. Hiperglicemia. 3. Hipoglicemiante. 4. Plantas medicinais. 5. Farmacopéia Brasileira. I. Título.

CDU: 615.1 : 633.88

RESUMO

O diabetes mellitus é uma doença metabólica multifatorial caracterizada por hiperglicemia e que possui grande prevalência em todo o mundo, levando a elevado número de óbitos, internações e complicações de vida associadas. Atualmente muitas plantas medicinais da flora brasileira têm sido usadas como alternativas para tratar a diabetes. Este trabalho se propõe a levantar evidências científicas sobre efeito hipoglicemiante de espécies vegetais nativas brasileiras que apresentam monografia na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Para identificação das espécies nativas do Brasil dentro da Farmacopéia Brasileira, 6ª edição, foi utilizada a plataforma *International Plant Name Index* (IPNI). Para busca das evidências científicas, para atividade hipoglicemiante, foram utilizadas as bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES e *National Library of medicine* (Pubmed), com recorte de estudos publicados nos últimos 12 anos (2010 a 2022). Foram catalogadas 31 espécies de plantas nativas brasileiras, das quais 9 delas apresentam evidências de ação hipoglicemiante, conforme literatura consultada. Apenas três espécies apresentaram ensaios clínicos: *Bauhinia forficata* (Pata-de-Vaca), *Passiflora edulis* (Maracujá-azedo) e *Stevia rebaudiana* (Estévia). Após uma análise dos artigos coletados para o estudo, foi possível perceber que testes clínicos ainda são escassos. Além disso, os mecanismos com os quais essas espécies reduzem a glicose sanguínea ainda não foram totalmente elucidados.

Palavras-chave: Hipoglicemiante. Diabetes. Glicose. Anti-hiperglicemiante. Farmacopeia Brasileira. Plantas medicinais. Fitoterapia.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a multifactorial metabolic disease characterized by hyperglycemia and has huge prevalence in the whole world leading to a high number of deaths, hospitalizations and associated life complications. Currently, many medicinal plants from the Brazilian flora have been used as alternatives to treat diabetes. This work focused on raising scientific evidence on the hypoglycemic effect of native Brazilian plant species that have monographies in the Brazilian Pharmacopoeia, 6th edition. The International Plant Name Index (IPNI) platform was used to identify native species from Brazil within the Brazilian Pharmacopoeia, 6th edition. To search for scientific evidence for hypoglycemic activity, the following databases were used: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Catalog of Theses and Dissertations from CAPES and National Library of Medicine (Pubmed), with a selection of studies published in the last 12 years (2010 to 2022). Thirty-one species of native Brazilian plants were cataloged, from which 9 of them show evidence of hypoglycemic action, according to the literature consulted. Only 3 species presented clinical studies: *Bauhinia forficata* (Cow's Feet), *Passiflora edulis* (Bitter Passionfruit) and *Stevia rebaudiana* (Stevia). After an analysis of the articles collected for the study, it was possible to perceive that clinical trials are still scarce. Besides that, the mechanisms of which those species reduces the blood glucose are still not entirely elucidated.

Key words: Hypoglycemic. Diabetes. Glucose. Antihyperglycemic. Brazilian Pharmacopoeia. Medicinal Plants. Phytotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Liberação da insulina mediada por glicose	2517
Figura 2 - Ação da insulina nos tecidos periféricos.....	18
Figura 3 - Classes de hipoglicemiantes mais usadas pra tratar a diabetes.....	21
Figura 4 - Procedimentos adotados para o desenvolvimento do trabalho.....	25
Figura 5 - Gráfico de barras relacionando espécies e número de estudos encontrados.....	27
Figura 6 - Gráfico de pizza relacionando as espécies selecionadas e suas famílias botânicas.....	28
Figura 7 - Inflorescências de <i>Achyrocline satureioides</i>	40
Figura 8 - Quercetina.....	42
Figura 9 - Ácido clorogênico.....	42
Figura 10 - Folhas de <i>Baccharis trimera</i>	42
Figura 11 - Flor e folhas de <i>Bauhinia forficata</i>	44
Figura 12 - Canferol.....	46
Figura 13 - Canferitrina.....	46
Figura 14 - Bisfenol A.....	47
Figura 15 - Fruto e flor da <i>Eugenia uniflora</i>	49
Figura 16 - Flor e fruto da <i>Passiflora alata</i>	50
Figura 17 - Flor e fruto da <i>P. edulis f. flavicarpa</i> (à esquerda) e flor e fruto da <i>P. edulis f. edulis</i> (à direita).....	51
Figura 18 - Segmento de pectina.....	52
Figura 19 - Piceatannol.....	56
Figura 20 - Folhas de <i>Phyllanthus niruri</i>	58
Figura 21 - Fruto e flor da <i>Psidium guajava</i>	59
Figura 22 - Método de processamento "Pao Zhi"	63
Figura 23 - Folhas e flor da <i>Stevia rebaudiana</i>	66
Figura 24 - Estrutura química base dos glicosídeos de esteviol.....	67
Figura 25 - Esteviosídeos em ordem de atividade hipoglicemiante.....	74
Figura 26 - STZ.....	75
Figura 27 - Aloxano.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Espécies com monografia na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.....	25
Tabela 2 -Espécies nativas do Brasil que apresentam estudos relacionados a ação hipoglicemiante.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HMF	5-hidroximetil furfural
ACO	Acil-Coenzima A
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAT	Catalase
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus do Tipo 2
DM2	Diabetes Mellitus do Tipo 1
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DPP-4	Dipeptidil Peptidase 4
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FID	Federação Internacional de Diabetes
GK	Glicoquinase
GLP-1	Peptídeo Semelhante a Glucagon 1
GLUT-2	Transportador de Glicose 2
GP	Glicogênio fosforilase
GS	Glicogênio sintetase
GSH	Glutathiona
HDL	Lípido de Alta Densidade (<i>high density lipid</i>)
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase – Resistência à Insulina
HOMA- β	Modelo de Avaliação da Homeostase – Função das Células β
IBD	Instituto Brasileiro de Diabetes
IGF-1	Hormônio de Crescimento Semelhante à Insulina 1
INPI	<i>International Plant Name Index</i>
iNOS	Óxido nítrico-sintase induzida
IRS-1	Substrato 1 do Receptor de Insulina
IRS-2	Substrato 2 do Receptor de Insulina
LDL	Lípido de Baixa Densidade (<i>low density lipid</i>)

MDA	Malondialdeído
MS	Ministério da Saúde
NF-kB	Fator nuclear kappa B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PI3K	Fosfoinosítideo-3-quinase
PGA	Pó de Goma Arábica
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PPAR γ	Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama
PUBMED	National Library of Medicine
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCIELO	Scientific Eletronic Library Online
SGLT2	Transportador de glicose ligado a sódio
SIRT1	Sirtuína-1
SOD	Superóxido desmutase
STZ	Estreptozotocina
SUS	Sistema Único de Saúde
TBA-RS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TC	Colesterol Total
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TGs	Triacilglicerídeos
URL	Localizador Uniforme de Recursos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	Conceito de Fitoterapia.....	14
2.2	Diabetes Mellitus.....	16
2.3	Tratamento de DM com Plantas Medicinais	22
3	OBJETIVOS.....	24
3.1	Geral	24
3.1.1	Específicos.....	24
4	METODOLOGIA	24
5	RESULTADOS.....	25
6	DISCUSSÃO.....	40
6.1	<i>Achyrocline satureioides</i> Lam.....	40
6.2	<i>Baccharis trimera</i> Less.....	43
6.3	<i>Bauhinia forficata</i> Link.....	44
6.4	<i>Eugenia uniflora</i> Linn.....	49
6.5	<i>Passiflora alata</i> Curtis.....	50
6.6	<i>Passiflora edulis</i> Sims.....	51
6.7	<i>Phyllanthus niruri</i> Linn.....	58
6.8	<i>Psidium guajava</i> Linn.....	59
6.9	<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni.....	66
6.10	Considerações.....	74
7	CONCLUSÃO.....	77
	REFERÊNCIAS.....	76

1 INTRODUÇÃO

Em 2006, o Brasil aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) integrada ao Sistema Único de Saúde (SUS), que inclui diretrizes para o uso de plantas e ervas medicinais, bem como, políticas nacionais de plantas e ervas medicinais (FIOCRUZ, 2011). Essas diretrizes são fundamentadas mediante as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), nos princípios e nas diretrizes do SUS, com base nas necessidades da população brasileira, levando em consideração a necessidade de padronização da experiência existente (FIOCRUZ, 2011).

A busca por medidas para implementar diretrizes nacionais, por intermédio de especialistas qualificados, objetivou a ampliação dos serviços fitoterápicos seguros e sustentáveis no SUS. Com base nestas medidas, em 2010, o Ministério da Saúde divulgou a Lista Nacional de Plantas Terapêuticas de Interesse do SUS, na qual estão incluídas 71 espécies com potencial terapêutico.

A Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome metabólica causada por deficiência relativa ou absoluta de insulina, sendo causada por alterações na função secretora do pâncreas ou resistência dos tecidos à ação da insulina. A diabetes mellitus é caracterizada por hiperglicemia, apresentando complicações microvasculares, macrovasculares e neurológicas, além alterações no metabolismo de lipídeos e proteínas, gerando condições como a cetoacidose diabética (SILVA e HAHN, 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a diabetes está na lista das 10 doenças que mais matam, sendo a quinta em países desenvolvidos. Estima-se que até 2030 o Brasil terá 11,3 milhões de indivíduos com diabetes (FIOCRUZ, 2011). Ainda segundo dados de 2021 do Atlas da International Diabetes Federation (IDF) o Brasil é o 3º país que mais gasta com diabetes em adultos em todo o mundo. Para além dos problemas financeiros, a diabetes é uma doença que representa um importante problema de saúde pública, no sentido de causar o uso excessivo dos serviços de saúde, o que pode representar uma sobrecarga futura desses sistemas de saúde.

A realização deste trabalho repousa no intuito de trazer evidências de possíveis alternativas no tratamento e controle da diabetes mellitus através de plantas medicinais com efeito hipoglicemiante, se justificando de forma a contribuir

academicamente e para a sociedade em geral, uma vez que a questão da diabetes é um problema de saúde pública que acomete milhares de cidadãos em todo o país, de modo que referida revisão tem como um dos fundamentos, para sua elaboração, a contribuição para futuras pesquisas no campo da farmacologia e fitoterapia.

Entendendo a importância de abordar tal temática, este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) tem por arcabouço norteador, o seguinte questionamento: qual, ou quais plantas medicinais brasileiras apresentam evidências científicas sobre a eficácia de sua ação hipoglicemiante?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Conceito de Fitoterapia

Na busca de alternativas menos danosas, mais efetivas e de menor custo, após anos de avanços tecnológicos, novamente o homem se volta à flora para reestabelecer sua saúde, prevenir e sanar os mais variados tipos de enfermidades. Esse anseio é evidenciado pela uma crescente popularização ao uso de plantas medicinais na medicina moderna. Porém, faz-se necessário o estabelecimento de padrões científicos adequados para o estudo das plantas no contexto medicinal. Desse modo, o saber milenar da sociedade no que tange ao uso medicinal dos recursos naturais, incorporado historicamente na cultura popular, foi agregado ao conhecimento científico, criando um ramo da ciência denominado etnofarmacologia, definida como a relação interdisciplinar entre a pesquisa científica dos agentes biologicamente ativos e a tradição cultural do emprego desses mesmos agentes (SIMÕES et al., 2010).

Esta ciência trata-se de uma ramificação da etnobiologia, definida como “a disciplina que se dedica ao estudo no sentido mais amplo do complexo conjunto de relações entre a flora e a fauna e a sociedade humana, no presente e no passado” (SIMÕES et al., 2010). O Brasil possui uma das maiores biodiversidades do mundo, composta por uma flora vasta, com várias espécies exploráveis terapêutica e economicamente. A utilização sustentável dessa biodiversidade desenvolve a indústria farmacêutica nacional e diminui a dependência de matéria prima estrangeira, além de apresentar novas alternativas de tratamentos mais favoráveis aos pacientes tanto em questão de efetividade quanto em termos de adesão (MACEDO, 2016).

Nesse contexto, o Ministério da Saúde (MS) define a planta medicinal como “espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos”. Essas plantas medicinais podem ser disponibilizadas nas seguintes formas: planta medicinal in natura, planta medicinal seca (droga vegetal), fitoterápico manipulado e fitoterápico industrializado (RODRIGUES et al., 2012).

Os medicamentos fitoterápicos são produtos obtidos exclusivamente a partir da utilização de matérias-primas fitoterápicas ativas (droga vegetal), com exceção das substâncias isoladas, para fins de efeito profilático, terapêutico ou paliativo, cuja eficácia e segurança sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade. Por fim, conseguimos definir a fitoterapia como a terapêutica que utiliza as plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, as quais tem suas origens no conhecimento popular e uso tradicional, de modo a prevenir, mitigar ou curar uma certa condição ou conjunto de condições patológicas (FIOCRUZ, 2011).

Segundo a OMS, de 65 a 80% da população de países em desenvolvimento depende de plantas ou fitoterápicos como fonte de tratamento primário de saúde (DUTRA et al., 2016). Cerca de 66% da população brasileira não possui acesso aos medicamentos comerciais, o que faz com que o uso de plantas medicinais seja a única opção para o tratamento de suas doenças. Além disso, outro fator que favorece a difusão e aceitação da fitoterapia no Brasil é a miscigenação, que explica o vasto conhecimento popular do uso de plantas para fins terapêuticos (VIEIRA, 2017).

Nesse sentido, a fim de incorporar as práticas fitoterápicas ao Sistema Único de Saúde (SUS) institui-se a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) cujo objetivo é “Garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional”, juntamente com o estabelecimento do Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que tem a finalidade de monitorar e avaliar o PNPMF, assim como de verificar a ampliação das opções terapêuticas aos usuários e a garantia de acesso a plantas medicinais e fitoterápicos e serviços relacionados pelo SUS (MACEDO, 2016).

2.2 Diabetes Mellitus

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Diabetes Mellitus (DM) é “uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crônica que acarreta distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas resultando em defeitos na secreção, produção ou ação da insulina”. Os processos patogênicos envolvidos com o desenvolvimento de diabetes mellitus são diversos, incluindo a destruição imune das células β pancreáticas, deficiência da secreção de insulina ou resistência dos tecidos-alvo à ação da insulina. Marcadores genéticos e fatores ambientais também exercem um papel fundamental nesse aspecto.

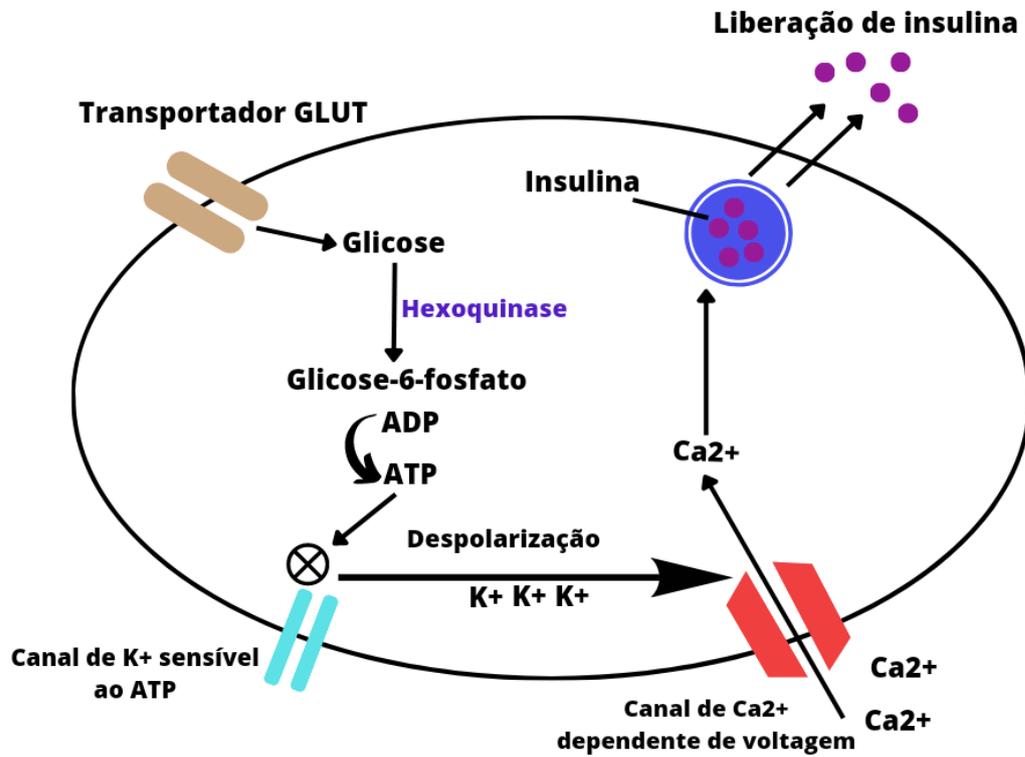
A hiperglicemia crônica característica da diabetes causa sintomas como polidipsia, poliúria, polifagia, perda de peso e visão turva, além de complicações a longo prazo como retinopatia com potencial perda de visão, nefropatia podendo evoluir para insuficiência renal, problemas cardiovasculares, geniturinários e disfunção sexual. Outras doenças comumente associadas aos pacientes com diabetes mellitus são a hipertensão arterial e anormalidades no metabolismo de lipoproteínas, gerando quadros de dislipidemia (DE ALVARENGA et al., 2017).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes, dentro da população mundial, 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos de idade possuem diabetes mellitus (equivalente a 10.5% de todos os adultos pertencentes a essa faixa de idade) e a projeção para o ano de 2030 é de 643 milhões (11.3%) , enquanto que para o ano 2045 é de 783 milhões (12.2%). O Brasil é o 6º país com maior número de adultos (entre 20-79 anos) com diabetes, correspondente a 15.7 milhões de adultos, e o 3º país com maior prevalência e maior incidência (número de novos casos) de diabetes do tipo 1 em crianças e adolescentes (0-19 anos) (IDF, 2021).

No pâncreas, existem dois principais tipos de células presentes nas ilhotas de Langerhans: as células α , produtoras de glucagon e as células β , produtoras de insulina. Esses hormônios reguladores são responsáveis por manter a homeostase energética quando se entra em estado de jejum (glucagon) e estado pós-prandial (insulina). Quando há ingestão de alimento, aumenta também a concentração de glicose sérica, o que estimula a secreção de insulina pelas células β . A insulina irá, através de uma cascata de sinalização, causar a translocação do transportador de glicose insulino-sensível (GLUT4), presente nas células do fígado, tecido muscular e

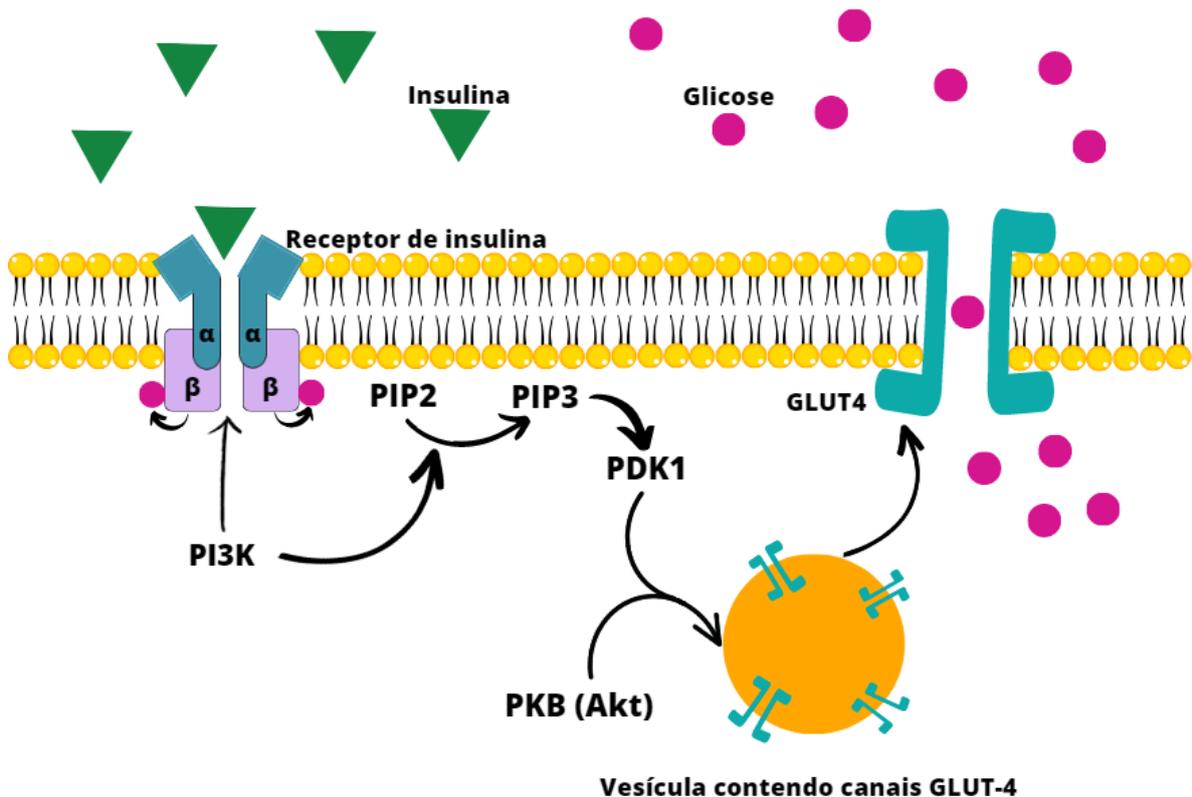
adiposo, do compartimento celular interno para a membrana plasmática, o que permitirá a entrada de glicose nas células (CASTRO, 2021).

Figura 1 - Liberação da insulina mediada por glicose.



Fonte: Autor (2023).

Figura 2 – Ação da insulina nos tecidos periféricos.



Fonte: Autor (2023).

Espécies reativas de oxigênio (EROs) são subprodutos do metabolismo aeróbico gerados continuamente nos organismos vivos e atuam de maneira vital para a sinalização, proliferação e sobrevivência celular. Mecanismos endógenos atuam de forma a impedir a presença de altos níveis de EROs no organismo, visando evitar o estado de estresse oxidativo celular. No entanto, como a hiperglicemia sanguínea é uma condição que viabiliza a geração de EROs e a capacidade antioxidante celular normal é superada, de modo que o corpo não consegue combater de forma efetiva o processo oxidativo. Este desbalanço nos níveis de antioxidantes causa um aumento de peroxidação lipídica e danos à membrana, levando assim às complicações associadas à diabetes como danos aos rins, olhos, vasos sanguíneos e nervos (SOBEH et al., 2019; ASLAN et al., 2010).

Nesse aspecto, há uma preocupação especial com os distúrbios cardiovasculares observados em pacientes diabéticos, já que são a principal causa de incapacidade e/ou morte desses pacientes. Dentre estes distúrbios, podemos citar angina, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial periférica, disfunção

diastólica e aterosclerose prematura, que pode se manifestar através de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio (VIEIRA, L.G., 2017).

Como sabemos, boa parte dos distúrbios cardiovasculares podem ser resultado de um perfil lipídico prejudicado, o que pode ocorrer por mecanismos intrínsecos da diabetes mellitus. A lipoproteína lipase, ativada por insulina, atua hidrolisando triglicerídeos (TGs). Quando há deficiência de insulina, conseqüentemente há uma inativação dessa enzima, gerando um quadro de hipertrigliceridemia, o que causa uma série de problemas, já que a secreção das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) é diretamente estimulada pelos triglicerídeos, havendo uma superprodução dessas lipoproteínas como consequência dessa deficiência insulínica, o que por sua vez provoca uma redução das lipoproteínas de alta densidade (HDL) além do aumento subsequente das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Desse modo o acompanhamento do perfil lipídico de um paciente com diabetes é fundamental para evitar o surgimento de doenças associadas (MALOHIN et al, 2018).

Na classificação etiológica da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a diabetes mellitus é dividida em quatro grupos principais: Diabetes mellitus do tipo 1 (DM1), Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), Diabetes gestacional (DMG) e “Outros tipos específicos de Diabetes”.

A diabetes mellitus do tipo 1, anteriormente conhecida como diabetes juvenil e também denominada diabetes melito insulina-dependente (DMID) é uma doença autoimune poligênica que decorre da destruição irreversível das células β pancreáticas, o que causa deficiência na produção de insulina, levando a uma secreção reduzida desse hormônio e por fim, causando hiperglicemia. A DM1 é mais comum em crianças e adolescentes e corresponde a apenas 5 a 10% de todos os casos de diabetes, podendo ser classificada de acordo com sua origem em 1A (autoimune) ou 1B (idiopática). O principal tratamento para DM1 consiste na reposição de insulina, monitorização e educação, sendo esta última caracterizada por mudanças alimentares, necessidade de atividade física e demais orientações pertinentes para o paciente e sua família (SBD, 2019).

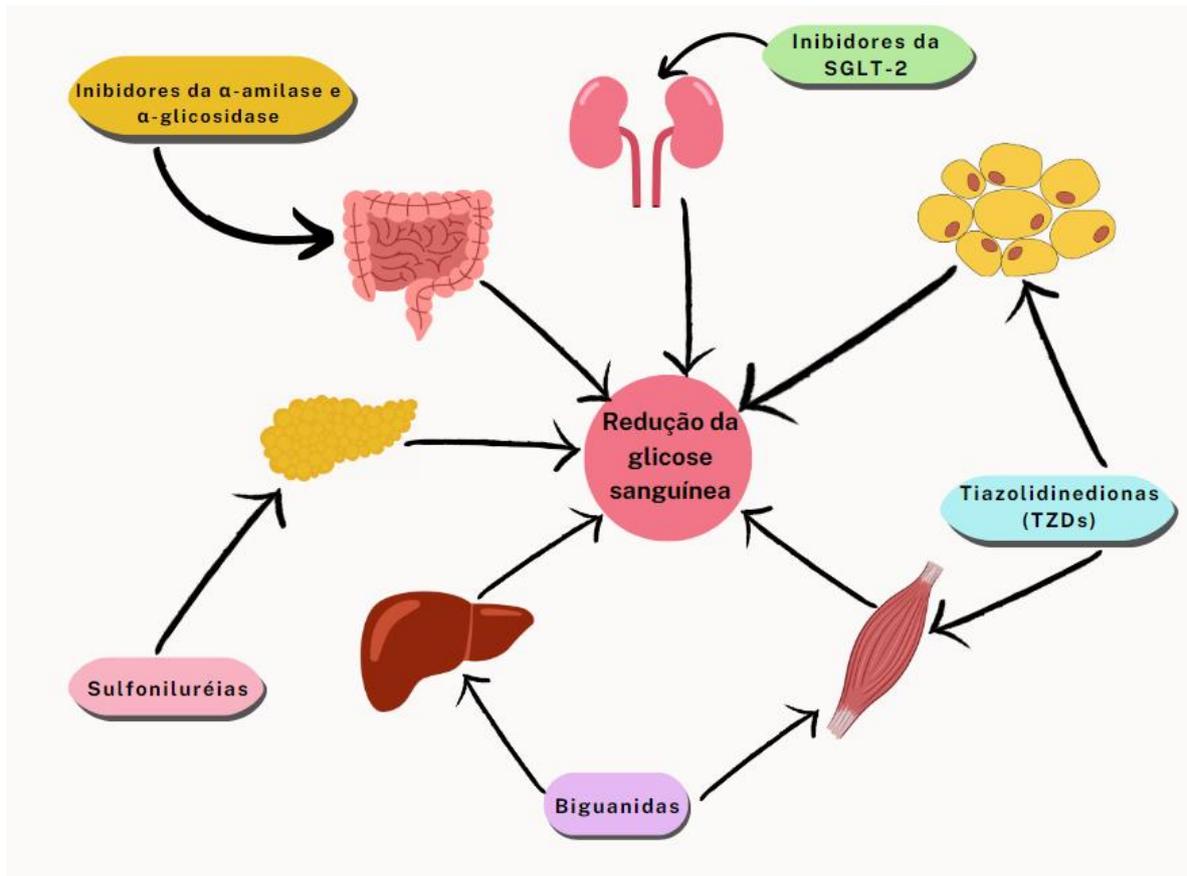
Já a diabetes mellitus do tipo 2 ou diabetes melito não insulina-dependente (DMNID) é o tipo mais comum de diabetes, correspondendo de 90 a 95% dos casos, sendo mais comum em adultos principalmente na quarta década de vida. É uma condição derivada da resistência à insulina e da secreção insulínica insuficiente, provocada por fatores que incluem obesidade, sedentarismo e fatores familiares (IDF,

2021). Na maioria dos casos a resistência à insulina é o evento primário, seguido de graus variados de disfunção das células β . Desse modo, é difícil estabelecer exatamente qual a participação de cada um desses dois fatores componentes, ditos a resistência à insulina e a deficiência insulínica, no desenvolvimento da doença em um paciente específico. No entanto, na maioria dos casos, as duas condições coexistem em proporções diferentes para cada paciente diferente (LOPES et al., 2012).

A obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, de modo que, na faixa etária de 20 a 75 anos, a prevalência de DM2 é 2,9 vezes maior em pacientes com excesso de peso. Quando analisamos a faixa de 20 a 45 anos, o risco de desenvolver diabetes em pacientes com obesidade ou sobrepeso é de 3,8 vezes maior (ZACCARON et al, 2014). O tratamento para a diabetes mellitus do tipo 2 envolve, através de uma abordagem multifatorial, mudanças no estilo de vida do paciente no sentido de adotar hábitos mais saudáveis, com ações como o estabelecimento de uma dieta apropriada, realização de atividade física em maior frequência, suspensão do fumo, entre outras, visando alcançar um estilo de vida mais próximo da normalidade, de modo a compensar os sintomas clínicos. A insulina exógena pode ser utilizada como um tratamento complementar, dependendo do caso.

Porém, em alguns casos faz-se necessário o uso auxiliar de hipoglicemiantes orais, os quais, do ponto de vista farmacológico, se dividem em 4 principais categorias: os secretagogos, classe das sulfonilúreias e meglitinidas, que atuam no canal K^+/ATP das células β , estimulando a secreção de insulina diretamente nas células; as tiazolidinodionas, responsáveis pela sensibilização dos tecidos periféricos à ação da insulina e captação de glicose, através da ligação com o receptor ativado por proliferadores do peroxissoma gama ($PPAR\gamma$), presente nas células adiposas; as biguanidas, que reduzem a produção hepática de glicose (gliconeogênese) pela ativação da enzima PQAM hepática, além dos inibidores da α -glicosidase, que retardam a absorção intestinal de carboidratos, reduzindo a glicemia pós-prandial. Outros hipoglicemiantes utilizados incluem os análogos da amilina, inibidores do transportador de glicose ligado a sódio (SGLT-2) presente nos rins, análogos do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) (hormônio de ação insulínica que inibe a secreção de glucagon e protege células β) e os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), a enzima que degrada o GLP-1 (LOPES et al, 2012).

Figura 3 – Classes de hipoglicemiantes mais usadas pra tratar a diabetes.



Fonte: Autor (2023).

Há ainda a diabetes gestacional, que ocorre entre 1 a 14% das gestantes e é diagnosticada por volta do terceiro trimestre de gravidez. Uma gestação é considerada diabetogênica quando há resistência à insulina associada com níveis elevados de estrogênio, prolactina, progesterona, cortisol e somatomatotropina coriônica, que aumentam numa tentativa de manter o suprimento constante de glicose ao feto. A diabetes mellitus causa 10% das más formações fetais, aumento da morbidade e mortalidade perinatal e é responsável por 40% das mortes neonatal. Na maioria dos casos, a condição de diabetes gestacional é revertida após o encerramento da gravidez, porém há 10% a 63% de risco de desenvolver DM2 dentro de 5 (cinco) a 16 (dezesesseis) anos (BARBALHO, 2011; SBD, 2014).

Por fim, nessa classificação, a SBD inclui ainda o grupo constituído por “outros tipos específicos de diabete”. Trata-se de um grupo extremamente heterogêneo, pois inclui diabetes advindo de diversas origens, tais como defeitos genéticos na função das células β , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino,

endocrinopatias, diabetes induzida por medicamentos e outras condições (SBD, 2019).

2.3 Tratamento de DM com Plantas Medicinais

Mesmo antes do desenvolvimento da insulina e dos hipoglicemiantes orais, as plantas já eram utilizadas como tratamento para a diabetes através do conhecimento popular e tradicional. Em 1995, Miles e Farnsworth já haviam listado mais de 1200 espécies de plantas utilizadas para o tratamento de diabetes em todo o mundo. A maioria das espécies em que se observa essa ação antidiabética pertencem as famílias Fabaceae, Asteraceae e Lamiaceae. A guanida, isolada da *Galega officinalis*, foi muito utilizada na Europa como planta medicinal pra tratar diabetes e é a base para o surgimento das biguanidas, classe de fármacos do qual faz parte a Metformina, medicamento de referência para o tratamento de diabetes (YIKNA e YEHUALASHET, 2021).

De acordo com Vieira (2017), a maioria dessas plantas possuem fitocompostos como flavonóides, alcaloides, indóis, compostos fenólicos e terpênicos, que além de apresentar propriedades antioxidante atuam de maneira a melhorar o metabolismo de carboidratos. Os flavonóides são compostos antioxidantes, que reduzem a formação de EROs, de modo que há um aumento de ATP na mitocôndria, que, após ser transformado em ADP, fecha os canais de K⁺ e abre os canais de Ca⁺. Esse processo resulta em altos níveis intracelulares de Ca²⁺ que induzem a exocitose de insulina em forma de vesículas das células β pancreáticas (SALLES, 2020).

Vários mecanismos estão envolvidos com a ação antidiabética e hipoglicemiante de plantas medicinais comumente utilizadas, tais como: ação insulinomimética (*Allium sativum*, *Momordica charantia*, *Panax ginseng*, *Syzygium cumini*), insulinoatrópica (*Azadirachta indica*, *Panax ginseng*, *Trigonella foenum graecum*), ação regenerativa das células β pancreáticas (*Pterocarpus marsupium*, *Momordica charantia*, *Tinospora cordifolia*), melhora da captação da glicose e regulação positiva dos transportadores de glicose (*Panax ginseng*, *Cinnamomum verum*, *Syzygium cumini*), inibição das enzimas metabolizadoras de glicogênio (*Tamarindus indica*, *Bryonia alba*, *Coralluma sinaica*), ativação do receptor nuclear PPAR-γ (*Syzygium cumini*, *Catharantus roseus*, *Camellia sinensis*), inibição da DPP-4 (*Pterocarpus marsupium*, *Eugenia jambolana*), estimulação da liberação de β-endorfina e ativação de α1-adrenoreceptores (*Xanthium strumarium*, *Cimicifugae*

rhizoma), inibição do glucagon (Ke-Tang-Ling), melhora da atividade da glicoxalase-1 (*Trigonella foenum graecum*), inibição da aldose redutase (*Glycyrrhiza glabra*, espécies do gênero *Cinnamomum*), e aumento da creatina quinase (*Trigonella foenum graecum*) (MARELLA e TOLLAMADUGU, 2018; EL-ABHAR e SCHAALAN, 2014).

Além disso, 411 produtos naturais identificados, isolados de plantas medicinais, possuem atividade inibitória da α -glicosidase, enzima que atua no metabolismo de carboidratos hidrosilando oligossacarídeos em monossacarídeos e é um alvo de diversos medicamentos para reduzir a liberação de glicose sanguínea. Nesse grupo estão inclusos terpenos, alcalóides, flavonóides, fenóis e fenilpropanóides (MORESCO, 2017). A atividade antioxidante, através do sequestro de radicais livres, é comumente associada com a melhora no quadro da diabetes e pode ser encontrada em muitas espécies vegetais, principalmente pela presença de compostos como flavonóides e compostos fenólicos.

Boa parte da população brasileira com doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes e dislipidemia, relatam a utilização de plantas medicinais por meio do consumo de chás, preparados pelos métodos de infusão e decocção. Esse tipo de consumo, extremamente difundido pela cultura popular, se mostra particularmente significativo no caso de plantas utilizadas para diabetes, pois boa parte dos antioxidantes presentes nessas espécies, responsáveis por parte da ação antidiabética, possuem solubilidade em água, garantindo sua extração efetiva nesses preparos. No entanto, uma desvantagem considerável é a impossibilidade de definir a dose de uma planta medicinal consumida sob a forma de chá (TONELLI, 2019). Na maioria dos casos, o conhecimento do uso dessas plantas parte apenas da tradição oral, geralmente informações obtidas com familiares e amigos, e não de estudos científicos, que determinem a utilização correta da espécie em questão para se obter resultado efetivo, incluindo a parte da planta utilizada, o preparo, a forma e o tempo de uso, além dos potenciais efeitos adversos não relatados e os já estabelecidos (SILVA e HAHN, 2011).

Vários hipoglicemiantes orais no mercado possuem efeitos adversos indesejados e reações desnecessárias que dificultam o tratamento e adesão terapêutica dos pacientes. Efeitos como hipoglicemia, ganho de peso, retenção de líquidos e edemas, acidose láctica, exacerbação de doenças renais, injúria hepática, irregularidades gastrointestinais (como desconforto abdominal, diarreia, náuseas e flatulências), discrasias sanguíneas e reações de hipersensibilidade são normalmente

relatados no uso desses tipos de medicamentos. Soma-se isto ao fato de que as sulfonilúreias perdem sua eficácia após 6 anos de terapia em quase 44% dos pacientes criando uma problemática crescente ao uso de hipoglicemiantes (YIKNA e YEHUALASHET, 2021). Nesse sentido, as plantas medicinais possuem potencial de obtenção de produtos fitoterápicos que substituam de forma efetiva esses medicamentos, com redução ou ausência total de efeitos adversos.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Realizar uma pesquisa de artigos científicos que apontem evidências para a atividade hipoglicemiante de espécies de plantas medicinais nativas brasileiras presentes na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.

3.1.1 Específicos

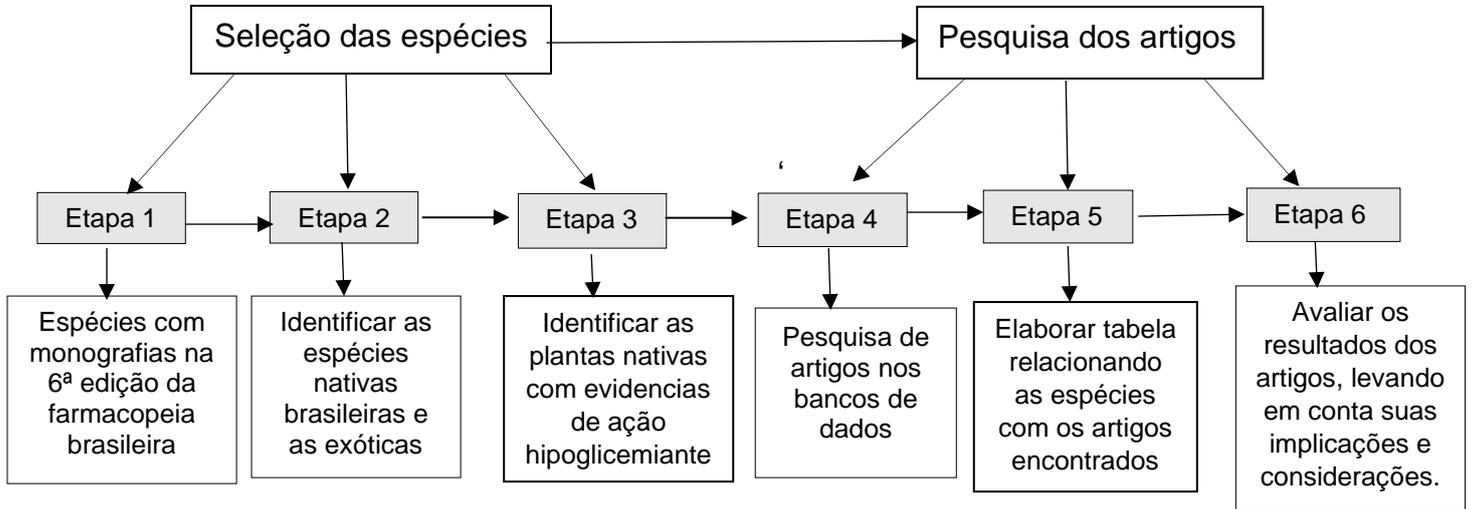
- a. Identificar as espécies nativas do Brasil dentre as espécies que apresentam monografia na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.
- b. Pesquisar quais dessas espécies nativas apresentam estudos com evidências de atividade hipoglicemiante
- c. Elaborar tabela relacionando as espécies e o resultado das pesquisas consultadas
- d. Identificar as espécies com maior número de evidências e discutir mecanismos de sua ação hipoglicemiante

4 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste TCC foi necessário realizar uma pesquisa da literatura utilizando as seguintes bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES, Web Of Science e *National Library Of Medicine* (Pubmed), sendo artigos publicados nos últimos 12 anos, entre 2010 a 2022, utilizando como palavras chaves o nome da espécie seguido dos termos “hypoglycemic”, “diabetes”, “glucose” e “antihyperglycemic”. Para a catalogação das espécies nativas foi utilizada a plataforma *International Plant Name Index* (IPNI), selecionando as plantas medicinais com monografia na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira e identificando-as como nativa ou exótica.

O processo de condução da pesquisa seguiu-se de acordo com o demonstrado abaixo na figura 4.

Figura 4 - Procedimentos adotados para o desenvolvimento e análise do trabalho.



Fonte: Autor (2023).

5 RESULTADOS

Após consulta na plataforma do *International Plant Name Index* (IPNI), foram identificadas vinte espécies de plantas nativas brasileiras, compreendendo doze famílias. Na tabela 1, está demonstrado o total de famílias e espécies de plantas nativas brasileiras, destacando o nome popular da espécie e o link de acesso na plataforma do IPNI.

Tabela 1 - Espécies nativas brasileiras com monografia na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.

Família	Nome popular	Nome científico	Link (URL)
Alismataceae	Chapéu-de-Couro	<i>Echinodorus grandiflorus</i> (Cham. & Schltld)	http://powo.science.kew.org/taxon/58335-1
Anacardiaceae e R.Br	Aroeira	<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi	http://powo.science.kew.org/taxon/71069-1
Asteraceae	Macela	<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC	http://powo.science.kew.org/taxon/174407-1
Asteraceae	Carqueja	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC	http://powo.science.kew.org/taxon/183819-1

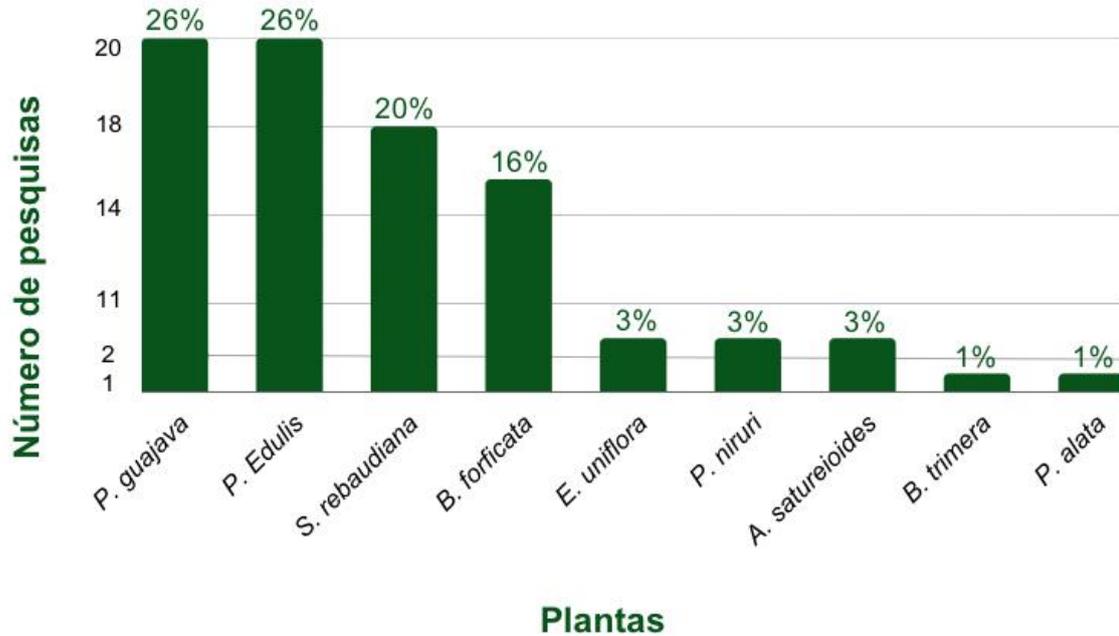
Asteraceae	Estévia	<i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	http://powo.science.kew.org/taxon/245468-2
Asteraceae	Guaco-Cheiroso	<i>Mikania laevigata</i> Sch.Bip. ex Baker	http://powo.science.kew.org/taxon/232972-1
Celastraceae R.Br	Espinheira Santa	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	http://powo.science.kew.org/taxon/161937-1
Convolvulaceae Juss	Jalapa	<i>Operculina macrocarpa</i> (L.) Urb	http://powo.science.kew.org/taxon/174546-2
Fabaceae	Pata-de-Vaca	<i>Bauhinia Forficata</i> Link	http://powo.science.kew.org/taxon/481315-1
Fabaceae Lindl	Angico	<i>Anadenanthera colubrina</i> (Vell.) Brenan	http://powo.science.kew.org/taxon/12264-2
Fabaceae Lindl	Pau Ferro	<i>Libidibia ferrea</i> Mart.	http://powo.science.kew.org/taxon/77100755-1
Fabaceae Lindl	Bálsamo-de-Tolu	<i>Myroxylon balsamum</i> (L.)	http://powo.science.kew.org/taxon/166483-2
Fabaceae Lindl	Barbatimão	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.)	http://powo.science.kew.org/taxon/519615-1
Myrtaceae Juss	Goiabeira	<i>Psidium guajava</i> L	http://powo.science.kew.org/taxon/600841-1
Myrtaceae Juss	Guabiroba	<i>Campomanesia xanthocarpa</i> (Mart.)	http://powo.science.kew.org/taxon/273998-2
Myrtaceae	Pitangueira	<i>Eugenia uniflora</i> L	http://powo.science.kew.org/taxon/596263-1
Passifloraceae Juss	Maracujá-Azedo	<i>Passiflora edulis</i> Sims	http://powo.science.kew.org/taxon/321964-2
Passifloraceae Juss	Maracujá-Doce	<i>Passiflora alata</i> Curtis	http://powo.science.kew.org/taxon/321312-2
Phyllanthaceae e Martinov	Quebra-Pedra	<i>Phyllanthus ninuri</i> L	http://powo.science.kew.org/taxon/194900-2
Sapindaceae Juss	Guaraná	<i>Paullinia cupana</i> Kunth	http://powo.science.kew.org/taxon/784110-1
Viburnaceae Raf	Sabugueiro-do-Brasil	<i>Sambucus australis</i> Char & Schltldl	http://powo.science.kew.org/taxon/149295-1

Fonte: Autor (2023).

Das 21 espécies nativas brasileiras, 9 espécies apresentaram estudos relacionados a sua atividade hipoglicemiante, sendo elas: *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC; *Baccharis trimera* (Less.) DC; *Bauhinia forficata* Link; *Eugenia uniflora* Linn; *Passiflora alata* Curtis; *Passiflora edulis* Sims; *Phyllanthus ninuri* Linn; *Psidium guajava* L. e *Stevia rebaudiana* Bertoni. O gráfico a seguir numera a quantidade de

artigos encontrados para essas espécies durante o período estabelecido nesta pesquisa.

Figura 5 – Gráfico de barras relacionando espécies e número de estudos encontrados.

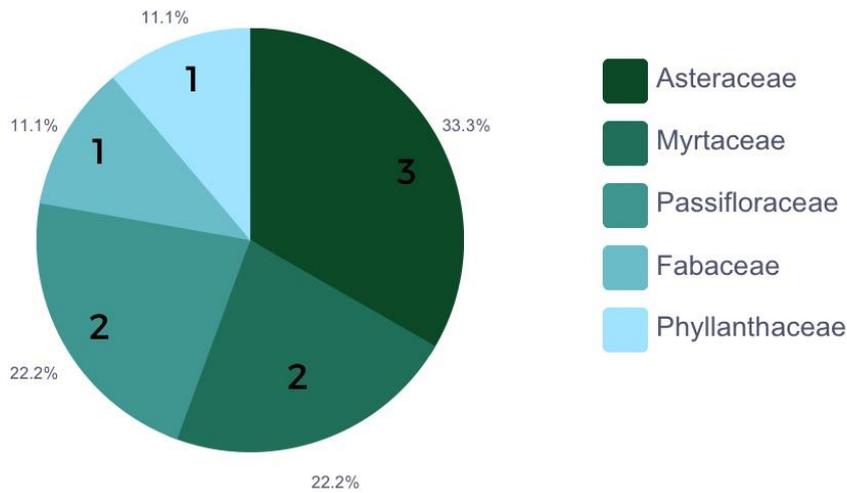


Fonte: Autor (2023).

Apenas 3 espécies apresentaram ensaios clínicos: *Passiflora edulis* e *Stevia rebaudiana*, com 3 estudos cada, e *Bauhinia forficata*, com 7 estudos. O gráfico 2 mostra a distribuição das espécies pesquisadas em termos de suas famílias botânicas, revelando a predominância da família Asteraceae, seguida pelas famílias Myrtaceae e Passifloraceae.

Figura 6 – Gráfico de pizza relacionando as espécies selecionadas e suas famílias botânicas.

QUANTIDADE DE ESPÉCIES POR FAMÍLIA



Fonte: Autor (2023).

A seguir na tabela 2 estão expostas as espécies desta revisão e seus estudos clínicos e pré-clínicos observados *in vivo* e *in vitro*.

Tabela 2 - Espécies nativas do Brasil, com monografias na 6ªed da Farmacopeia Brasileira. e seus estudos relacionados a ação hipoglicemiante.

<i>Achyrocline satureoides</i> (Marcela)						
Estudos pré-clínicos						
	Animais	Parte e preparo da planta	Indução da diabetes	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Moresco, Karla Suzana (2017)	Ratos Wistar	Extrato etanólico das inflorescências maceradas 185,21 mg/kg 265,72 mg/kg	STZ	21 dias	Sim	Redução da Hb1Ac e inibição das enzimas α -amilase e maltase.
Fernández-Fernández et al (2021)	Células TC-7	Extrato aquoso e etanólico sob efeito da pressão hidrostática.	–	–	–	Inibição das enzimas e α -amilase e da α -glicosidase, sendo superior no extrato etanólico.
<i>Baccharis trimera</i> (Carqueja)						
Estudos pré-clínicos						

	Animais	Parte e preparo da planta	Indução da diabetes	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Kaut et al (2018)	Ratos Fischer	Extrato hidroetanólico das partes aéreas 600 mg/Kg 1200 mg/Kg	Aloxano	7 dias	Sim	Houve aumento de insulina na concentração 1200 mg/Kg.

***Bauhinia forficata* (Pata-de-vaca)**

Estudos pré-clínicos

	Animais	Parte e preparo da planta	Indução da diabetes	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Da Cunha et al (2010)	Ratos Wistar	Extrato seco em estufa; Extrato seco por pulverização; Extrato granulado úmido.	STZ	7 dias	Sim	Os grupos de extrato seco obtiveram os maiores percentuais de redução da glicose.
Martins et al (2013)	Camundongos Swiss	Infusão das folhas: 20 g/mL 40 g/mL	Aloxano	30 dias	Sim	O grupo de 40 g/mL obteve valor de glicemia abaixo do valor considerado diabético. Aumento do número de grânulos secretórios de insulina no citoplasma de células β .
Salgueiro et al (2016)	Camundongos Swiss	Chá das folhas 1 mg/mL	STZ	21 dias	Não	Reduziu os níveis de EROs e aumentou níveis de enzimas antioxidantes.
Pinafo et al (2019)	Ratos Wistar	Extrato etanólico	Disruptor hormonal BPA	30 dias	Sim	BPA e o extrato de <i>B. forficata</i> agiram de forma sinérgica reduzindo a glicemia.

Ensaio clínico

	Participantes	Parte e preparo da planta	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
De Moraes et al (2010)	20 pacientes diabéticos tipo 2 usuários das UBS dos municípios de Dois Lajeados e Vespasiano Corrêa, no RS. Medição de glicemia quinzenal,	Infusão das folhas.	75 dias	Sim	Redução estatisticamente significativa.

	utilizando-se o hemoglicoteste (HGT). Grupo teste = 10 pacientes; Grupo controle = 10 pacientes.				
Heller et al (2013)	54 usuários das UBS de 6 municípios do RS, que possuíam diabetes mellitus ou hipertensão arterial sistêmica com medição de glicemia via HGT. Grupo teste = 31 indivíduos; Grupo controle = 23 indivíduos.	1 xícara de chá das folhas, 3 vezes por dia.	240 dias (8 meses)	Não	Diminuição da pressão arterial, IMC e peso corporal.
Zaccaron et al (2014)	43 indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 usuários das UBS do município de Bento Gonçalves/RS. Medição de glicemia quinzenal (HGT), Hb1Ac ao final do estudo. Grupo teste = 22 indivíduos; Grupo controle = 21 indivíduos.	1 xícara de chá das folhas (1 colher de sobremesa), 3 vezes ao dia.	180 dias (6 meses)	Sim	Leve redução dos níveis de Hb1Ac no grupo teste, que apresentava índice glicêmico maior que o grupo controle. Não houve diferença no IMC dos participantes.
Pozzobon et al (2014)	49 indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 cadastrados no programa SIS Hiperdia/MS da 16ª Coordenadoria Regional de Saúde do interior do RS. Foram realizadas 4 coletas de glicemia em jejum: duas nos 6 meses antes da intervenção, uma após 45 dias de uso do chá e a última após 5 meses.	1 xícara de chá das folhas, 3 vezes ao dia.	45 dias	Não	Não houve alteração nos níveis de Hb1Ac. Não houve diferença significativa no IMC dos participantes. Ausência de grupo controle.
Tolozá-Zambrano et al (2015)	Estudo piloto quase-experimental. 15 voluntários pré-diabéticos e diabéticos tipo 2 de ambos os sexos com 30 ou mais anos de idade.	Infusão 0,15% do pó das folhas, 3 vezes por dia.	90 dias	Não	Redução estatisticamente significativa da Hb1Ac. Aumento da diurese.
Salvi et al (2016)	Indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 cadastrados no Programa SIS Hiperdia/MS na 16ª Coordenadoria Regional de Saúde/RS.	Sachê de 15g para infusão a ser usado 3 vezes ao dia.	180 dias	Não	36% dos participantes afirmam não ter utilizado o chá na frequência prescrita.
Tonelli, Carlos André (2019)	Pacientes entre 18 e 75 anos com o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 conforme definido pelos critérios da OMS, que apresentassem Hb1Ac entre 6%-14%, virgens de antidiabético oral ou em uso de antidiabético oral por mais de 3 meses, estudo randomizado controlado por	Capsulas contendo 100 g de extrato seco	120 dias	Não	Reduziu a Hb1Ac e os níveis de insulina. Melhorou o perfil lipídico.

	placebo.					
<i>Eugenia uniflora</i> (Pitanga)						
Estudos pré-clínicos						
	Animais	Parte e preparo da planta	Indução de Diabetes	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Schumacher et al (2015)	Camundongos NOD	Extrato aquoso das folhas	Espontânea	182 dias	Sim	Aumento da insulina sérica e glutatona. Melhora da tolerância a glicose (TTOG).
Sobeh et al (2019)	Ratos Wistar	Extrato metanólico das folhas 100 mg/Kg	STZ	10 dias	Sim	Aumento de insulina sérica semelhante a glibenclamida. Efeito antipirético, anti-inflamatório e antioxidante.
<i>Passiflora alata</i> (Maracujá-doce)						
Estudos pré-clínicos						
	Animais	Parte e preparo da planta	Indução de diabetes	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Figueiredo et al (2016)	Camundongos NOD	Extrato aquoso das folhas	Espontânea	210 dias	Sim	Efeito protetor das células pancreáticas e ação antioxidante.
<i>Passiflora edulis</i> (Maracujá-azedo)						
Estudos pré-clínicos						
	Animais	Parte e preparo da planta	Indução de Diabetes	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Braga et al (2010)	Ratos Wistar	Farinha da casca do fruto 20 mg/Kg 40 mg/Kg 160 mg/Kg	Aloxano	– (TTOG)	Sim	Reversão do efeito após 4 horas na dosagem de 40 mg/Kg O efeito persistiu por 6 horas no grupo 160 mg/Kg.
Barbalho et al (2010)	Prole de ratos Wistar	Suco do fruto 200 g/L	STZ	30 dias	Sim	O grupo não-diabético obteve melhora do perfil lipídico apenas.
Salgado et al (2010)	Ratos Wistar	Farinha da casca do fruto 5% 10% 15%	Aloxano	30 dias	Sim	Os resultados não apresentaram efeito dose-dependente, já que acima de 10% não se obteve o efeito desejado. A maior redução foi obtida na dose de 5% (redução de 59%).

Corrêa et al (2014)	Ratos Wistar	Material do mesocarpo com alto teor de fibras 15% 30%	Aloxano	60 dias	Sim	Redução da insulina e melhora do perfil lipídico.
Uchida-Maruki et al (2015)	Camundongos db/db	Extrato das sementes 10 mg/Kg (variante roxa)	Espontânea	–	Sim	Efeito agudo: Após 1 hora da administração o extrato reduziu a glicose sanguínea, efeito que durou até 3 horas.
Kanakasabapathi e Gopalakrishnan (2015)	Ratos Wistar albinos	Extrato aquoso das folhas 200 mg/Kg	Aloxano	30 dias	Sim	Redução da hemoglobina glicada e das enzimas glicose-6-fosfatase e glicogênio fosforilase. Aumento da hexoquinase. Reversão da perda de peso e da deficiência insulínica. Melhora do perfil lipídico. Animais normais tratados não apresentaram alterações nos parâmetros bioquímicos.
Martins et al (2015)	Ratos Wistar	Extrato etanólico das folhas 200 mg/Kg	Aloxano	55 dias	Não	Redução da frutossamina, prevenindo o aumento da glicação de proteínas séricas.
Panchanathan e Rajendran (2015)	Ratos Wistar albinos	Extrato etanólico das folhas e hastes 250 mg/Kg	STZ	28 dias	Sim	Redução de até 50% da glicose. Melhora do perfil lipídico e antioxidante. Aumento da insulina sérica.
Kandandapani et al (2016)	Ratos Wistar	Extrato etanólico da casca do fruto e sementes 250 mg/Kg 500 mg/Kg	STZ	15 dias	Sim	Aumento dos níveis de SOD e CAT. Redução dos níveis de TBARS. Efeito protetor nas células β no grupo de 500 mg/Kg.
Lima et al (2016)	Ratos Sprague-Dawley	Farinha da casca do fruto	Dieta hiperlipídica	70 dias	Não	Melhora na sensibilidade a insulina e tolerância a glicose. Redução do tecido adiposo e perda de peso.
Goss et al (2018)	Ratos Wistar	Farinha da casca do fruto 30%	Dieta com frutose 10%	56 dias	Sim	Redução da resistência à insulina (HOMA-IR) e do depósito de adiposidade no abdômen.

De Faveri et al (2020)	Camundongos C57BL/6	Farinha da casca do fruto 15%	Dieta de cafeteria (hipercalórica)	112 dias	Não	Preveniu a resistência à insulina e glicose, esteatose hepática e adiposidade e reduziu o dano inflamatório no fígado.
Salles et al (2020)	Ratos Wistar	Extrato seco das folhas 200 mg/Kg	Aloxano	90 dias	Sim	Redução da Hb1Ac, agregação plaquetária, creatinina, colesterol total, LDL, VLDL e AGEs no colágeno.
Galdino et al (2022)	Ratos Wistar	Extrato aquoso da farinha da casca do fruto 400 mg/Kg e insulina 10 IU	STZ	60 dias	Sim	A associação do extrato com a insulina produziu redução da glicose mais significativa quando comparada com a insulina isolada. Efeito protetor nas células renais, o extrato aumentou o número de glomérulos por campo e reduziu a taxa de fibrose renal.

Ensaio clínico

	Participantes	Parte e preparo da planta	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
De Queiroz et al (2012)	43 pacientes diabéticos com idades entre 57 a 73 anos	30 g da farinha da casca do fruto	T0 = Antes da intervenção TT30 = Após 30 dias T60 = Após 60 dias GP = 3 meses após cessar a intervenção	Sim	Redução de Hb1Ac e HOMA-IR. Aumento de HOMA-β. Não houve alteração nos níveis de insulina e no peso corporal.
Raju et al (2013)	40 pacientes diabéticos com glicêmica acima de 140 mg/dL divididos em: Grupo placebo (n = 21) Grupo tratado (n = 19)	Pílula contendo 220 mg do extrato da casca do fruto da variante roxa (<i>P. edulis f. edulis</i>) uma vez por dia após a alimentação.	112 dias (16 semanas)	Sim	Redução da glicose em jejum, pós-prandial e pressão sistólica. Não houve redução nos níveis de hemoglobina glicada. Não houve alterações no perfil lipídico e peso corporal médio durante o estudo.

De Araújo et al (2017)	54 pacientes com DM2 divididos em: Grupo controle (n = 27) Grupo teste (n = 27)	12g da farinha da casca do fruto antes de cada uma das 3 refeições principais do dia.	56 dias (8 semanas)	Não	Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de glicose em jejum, glicose basal e Hb1Ac.
Chandrasekhar et al (2019)	41 pacientes com diabetes não controlada, de 35 a 65 anos de idade	Os medicamentos hipoglicemiantes foram substituídos por 1 L de extrato das folhas a ser consumido em 3 dias alternados na semana.	Pré-intervenção = Um mês Intervenção = 28 dias (4 semanas) Pós-intervenção	Sim	Redução de glicose média de 37,1%.

***Phyllanthus niruri* (Quebra-pedra)**

Estudos pré-clínicos

	Animais	Parte e preparo da planta	Indução de Diabetes	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Okoli et al (2011)	Ratos albinos	Extrato metanólico das partes aéreas: 100 mg/Kg 200 mg/Kg 400 mg/Kg	Aloxano	25 dias	Sim	Inibição das enzimas α -amilase e α -glicosidase. Aumento do glicogênio hepático e peso corporal. Redução da glicação de proteínas.
Bharati et al (2016)	Ratos Wistar	Extrato aquoso das folhas de <i>P. niruri</i> 600 mg/Kg administrado juntamente com 200 mg/Kg de <i>C. dactylon</i>	STZ	28 dias	Sim	Preveniu o aumento da pressão arterial média no grupo hipertenso e diabético. Melhorou os níveis de colesterol.

***Psidium guajava* (Goiaba)**

Estudos pré-clínicos

	Animais	Parte e preparo da planta	Indução de Diabetes	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Huang et al (2011)	Ratos Sprague-Dawley	Pó liofilizado do fruto 125 mg/Kg 250 mg/Kg	STZ	28 dias	Sim	Efeito protetor ao dano nas células β . Aumento de 90% da insulina. Reversão da perda de peso.

Guo et al (2013)	Ratos SHRSP/ZF	Extrato etanólico das folhas 2g/Kg, 2 vezes ao dia.	Espontânea	42 dias	Não	Não houve diferença significativa nos níveis de glicose em jejum, colesterol e triglicerídeos. Melhora na sensibilidade a insulina no tecido muscular.
Okpashi et al (2014)	Ratos Wistar albinos	Extrato das folhas nas doses de: 100 mg/Kg e 200 mg/Kg, isolada ou associada com <i>Xylopiya aethiopica</i> .	Aloxano	40 horas	Sim	Isolada: Redução de 50% Associada: Redução de 66%.
Mathur et al (2014)	Ratos Wistar	Extrato do pó liofilizado das folhas 250 mg/Kg 500 mg/Kg.	Dieta com frutose 15%	56 dias	Sim	Aumento da concentração de insulina. Redução da resistência a insulina (HOMA-IR)
Mazumdar et al (2015)	Ratos Wistar	Extrato etanólico das folhas Para o TTOG: 0,5 g/Kg e 1 g/Kg Para a glicemia em jejum: 750 mg/Kg	Aloxano	9 horas	Sim	Após 9 horas, o grupo tratado obteve níveis de glicemia menores que o grupo normal.
Li et al (2015)	Camundongos BALB	Pó do fruto 1%, 2%, 5% e em associação com rosiglitazona.	STZ	56 dias	Sim	Menores níveis de insulina e HOMA-IR.
Manikandan et al (2016)	Ratos albinos	Extrato das folhas 100 mg/Kg 200 mg/Kg 300 mg/Kg	STZ	45 dias	Sim	Redução dos níveis de Hb1Ac e das enzimas glicose-6-fosfatase e frutose 1,6-bis fosfatase. Elevação dos níveis da glicoquinase e da insulina.
Díaz-de-Cerio et al (2017)	Camundongos C57BL/6J	Extrato etanólico das folhas 5 mg/Kg	Dieta hiperlipídica	49 dias	Sim	Melhora do perfil lipídico e aumento do relaxamento endotelial induzido por acetilcolina nos vasos sanguíneos, prevenindo problemas cardíacos.
Musdja et al (2017)	Ratos albinos	Extrato etanólico 70% 162,5 mg/Kg 325 mg/Kg	Aloxano	14 dias	Sim	Efeito dose-dependente.

		1300 mg/Kg				
Müller et al (2018)	Camundongos C57BL/6N	Extrato das folhas Extrato dos frutos	Espontânea	24 horas	Sim	Inibição dose-dependente dos transportadores de glicose intestinais GLUT2 e SGLT1.
Jayachandran et al (2018)	Ratos Wistar	Extrato das folhas 100 mg/Kg 200 mg/Kg 400 mg/Kg	STZ	45 dias	Sim	Efeito protetor nas células pancreáticas, renais e hepáticas. Aumento dos níveis de insulina e antioxidantes.
Tella et al (2019)	Ratos Sprague-Dawley	Extrato aquoso das folhas 400 mg/Kg	STZ	14 dias	Sim	Aumento da atividade da enzima glicogênio sintetase (GS) e redução da atividade da enzima glicogênio fosforilase (GP), gerando aumento dos níveis de glicogênio.
Beidokthi et al (2020)	Células H4IIE, C2C12 e 3T3-L1.	Extrato etanólico das folhas (50 µg/mL) e da casca (25 µg/mL)	–	–	–	Ambos extratos exibiram inibição da α -glicosidase, porém apenas o extrato de caule apresentou inibição significativa da α -amilase. O extrato das folhas aumentou a absorção de glicose nas células musculares esqueléticas C2C12.
Li et al (2021)	Ratos Sprague-Dawley	Decocto das folhas com e sem o processamento de fritar em arroz (<i>paozhi</i>) 2.5 g/kg	Dieta hiperlipídica	49 dias	Sim	O grupo que passou pelo processamento apresentou maior redução de glicose e Hb1Ac. O grupo sem processamento reduziu a glicose, mas voltou a exibir níveis altos no final do estudo.
Rajput e Kumar (2021)	Camundongos	Extrato etanólico 200 mg/Kg	Aloxano	30 dias	Sim	Redução da creatinina e ureia. Elevação das proteínas séricas.
Uuh-Narvaez et al (2021)	Atividade anti-hiperglicemiante: Ratos Wistar Atividade hipoglicemiante: Camundongos CD-	Extrato da polpa 5 mg/Kg 10 mg/Kg	Dieta com sacarose 20% por 12 semanas	6 horas (TTOG)	Sim	Em ratos diabéticos, a <i>P. guajava</i> obteve uma redução da glicose em jejum estatisticamente semelhante a acarbose. Em camundongos CD-1 saudáveis, obteve a maior

	1					redução da glicose após 1 hora, estatisticamente semelhante a insulina. Em ratos saudáveis, a dosagem de 10 mg/Kg teve melhor efeito hipoglicemiante que a de 5 mg/Kg.
Rahman et al (2022)	Ratos	Extrato etanólico das folhas 0,62 g/Kg	STZ	28 dias	Sim	Redução de TGs e colesterol LDL. Não houve mudança nos níveis de glicogênio e insulina.
Tella et al (2022)	Ratos Sprague-Dawley	Extrato aquoso das folhas 400 mg/Kg	STZ	14 dias	Sim	Efeito protetor das células β . Aumento da atividade da GS e redução da atividade da GP.

***Stevia rebaudiana* (Estévia)**

Estudos pré-clínicos

	Animais	Parte e preparo da planta	Indução da diabetes	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Kujur et al (2010)	Ratos Wistar	Extrato aquoso, extrato etéreo e extrato metanólico das folhas: 50 mg/Kg 100 mg/Kg	Aloxano	28 dias	Sim	Os grupos que utilizaram a maior dose (100 mg/Kg) obtiveram a maior redução de glicose sanguínea.
Misra et al (2011)	Ratos Wistar albinos	Extrato das folhas 200 mg/Kg 400 mg/Kg	Aloxano	10 dias	Sim	Aumento do glicogênio hepático, tecido pancreático e perda de peso corporal. A glibenclamida normalizou os níveis de glicemia ao 7º dia, enquanto que o extrato tornou os níveis próximos aos normais após os 10 dias.
Shivanna et al (2013)	Ratos Wistar	Pó das folhas 4,0% Extrato de polifenóis Fibras extraídas de 4g do pó de folhas	STZ	35 dias	Sim	O pó das folhas e o extrato de polifenóis reduziram a glicose em 36% e 64%, respectivamente. Além de aumentarem a insulina. As fibras extraídas não reduziram a glicemia ou aumentaram a insulina.

Assaei et al (2014)	Ratos Sprague-Dawley	Extrato aquoso 400 mg/Kg	STZ	28 dias	Sim	Não houve ganho de peso significativo, quando comparado com a pioglitazona (controle). Redução dos níveis de triglicerídeos, aumento da atividade da catalase e melhora no perfil histopatológico das células β .
Aghajanyan et al (2017)	Coelhos	2mL de extrato aquoso das folhas	Estresse por imobilização (3h por dia).	15 dias	Sim	Redução da glicose de 38%, prevenção da perda de peso e restauração dos níveis de glicogênio hepático. Melhora do perfil lipídico.
Ahmad, U. e Ahmad, R.B. (2018)	Ratos albinos	Extrato aquoso das folhas: 200 mg/Kg 300 mg/Kg 400 mg/Kg 500 mg/Kg	STZ	56 dias	Sim	Redução de Hb1Ac e peso corporal, de forma dose-dependente. Reversão da perda de glicogênio hepático. Aumento dose-dependente de insulina no soro.
Lestari et al (2019)	Ratos Wistar	Extrato aquoso: 3,125 mg/Kg, 6,25 mg/Kg e 12,5 mg/Kg.	Dieta hiperlipídica, hipercalórica e com solução 10% de açúcar por 74 dias.	36 dias	Sim	A maior redução de glicose sanguínea obtida foi de 38,6%, de maneira dose-dependente.
Carrera-Lanestosa (2020)	Ratos Wistar	Extratos aquoso e etanólico das folhas ou dos talos na dose de 25 mg/Kg, obtidos dos municípios de Muna e Mocochá, no México.	Dieta com sacarose 20%	28 dias	Sim	Os extratos que obtiveram a melhor redução de glicose foram o extrato aquoso das folhas de Mocochá (14,4%) e o extrato etanólico das folhas de Muna (14,83%). Apenas o extrato aquoso dos talos de Muna e o extrato aquoso das folhas de Mocochá apresentaram redução de peso.
Ranjbar (2020)	Ratos Sprague-Dawley	Extrato hidroalcolico das folhas 200 mg/Kg 400 mg/Kg	Dieta com alto teor de gordura e sacarose	98 dias	Não	Prevenção do desenvolvimento de síndromes metabólicas pela redução dos níveis de colesterol total, LDL, TGs, e a capacidade antioxidante total. Além de prevenir o aumento de peso corporal.
Abdel-Aal (2020)	Ratos Wistar	Extrato aquoso 400 mg/Kg, isolado ou em associação com	STZ	21 dias	Sim	Aumento dos níveis de insulina e redução do peso corporal. Redução de HOMA-IR e aumento

		saxagliptin 10 mg/Kg				de HOMA-β. Melhora do perfil lipídico e redução dos níveis de DPP-4.
El-Hadary (2020)	Ratos Sprague-Dawley albino	Extrato das folhas 300 mg/Kg	Aloxano	56 dias	Sim	Redução da Hb1Ac, melhora do perfil lipídico, redução de enzimas hepáticas e ação antioxidante. Quando comparado com um extrato de <i>Curcuma longa</i> 200 mg/Kg, a estévia apresentou efetividade levemente inferior.

Ensaio clínicos

	Participantes	Parte e preparo da planta	Duração	Reduziu a glicose?	Considerações
Ayob et al (2014)	32 indivíduos malaios saudáveis entre 15-23 anos.	Extrato das folhas 500 mg 1000 mg	3 dias. Dia 1: Sucrose 20g Dia 2: 500mg Stevia Dia 3: 1000mg Stevia	Sim	Apenas o extrato de 500 mg reduziu a glicose após 30 minutos (Não dose-dependente) Redução estatisticamente significativa, mas não medicamente relevante.
Ritu e Nandini (2016)	Grupo controle = 10 pacientes diabéticos Grupo teste = 10 pacientes diabéticos	1g de pó das folhas	60 dias	Sim	Redução da glicose em jejum e pós-prandial, triglicerídeos, colesterol VLDL e do consumo de carboidratos.
Ajami et al (2020)	Estudo duplo-cego. 34 pacientes diabéticos divididos em: Grupo controle (sucralose): 20 pacientes Grupo teste (estévia): 19 pacientes.	Extrato de estévia 2% usado para adoçar o chá.	56 dias	Não	Não houveram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de glicose em jejum, glicose pós-prandial, Hb1Ac, insulina, triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL.

Fonte: Autor (2023).

6 DISCUSSÃO

6.1 *Achyrocline satureioides* Lam

Figura 7 – Inflorescências de *Achyrocline satureioides*.



Fonte: Sistema de Informação sobre a Biodiversidade Brasileira.

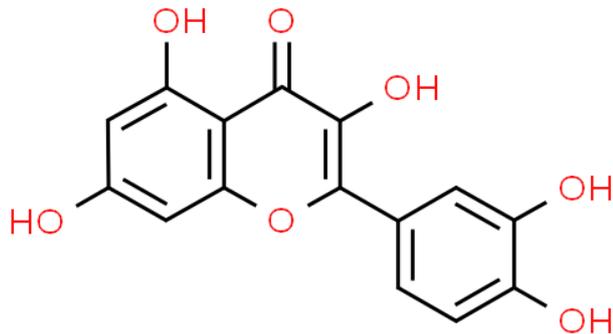
Achyrocline satureioides (Lam.) D.C. é uma planta brasileira da família Asteraceae, gênero *Achyrocline*, popularmente conhecida como “Marcela” ou “Macela”, tradicionalmente utilizada na cultura popular para o tratamento de diversas enfermidades, através de decocção, maceração ou infusão de suas inflorescências. Os extratos da planta apresentam ações anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana, antiviral, antiparasitária, antiúlcera, hipocolesterolêmica e hepatoprotetora, propriedades terapêuticas atribuídas a presença de flavonóides como quercetina, luteolina, achyrobichalcona e 3-O-metilquercetina, ácidos orgânicos como ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido cafeolínico e ácido ferúlico, além de óleos voláteis como α -pineno, β -ocimeno, β -cariofileno, 1,8-cineole, germacreno e cariofileno-1,10-epóxido (MORESCO, K. S., 2017).

Num modelo de indução de diabetes por estreptozotocina (STZ) em ratos, Moresco, K. S. (2017) determinou a atividade hipoglicemiante do extrato etanólico das inflorescências de *A. satureioides*, através do nível de inibição das enzimas α -amilase e α -glicosidase, atuando de forma a suprimir a hiperglicemia pós-prandial. O aumento dos níveis de frutossamina sérica mediado por STZ foi prevenido pelo tratamento com o extrato, que também reduziu os níveis de hemoglobina glicada quando comparado com o grupo controle e o grupo que utilizou acarbose.

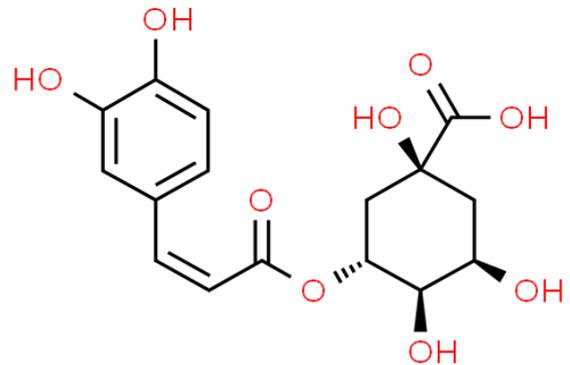
Esse estudo utilizou amido e maltase como as fontes de carboidrato com a finalidade de simular a hiperglicemia. No caso do amido, quando comparado com a acarbose, a *A. saturoioides* não apenas produziu maior efeito na atenuação da hiperglicemia como obteve maior efeito supressor e exibiu os menores níveis de glicose sanguínea. Nos grupos onde a hiperglicemia foi induzida por maltose, o extrato também exibiu queda da glicose, com níveis novamente mais baixos que a acarbose. Além disso, o efeito inibitório da maltase foi de 2,7 vezes maior na *A. saturoioides* quando comparada com a acarbose.

A inibição das enzimas glicosidases pelos flavonóides isolados do extrato também foi analisada, com a achyrobichalcona obtendo o maior potencial anti-hiperglicemiante, consistente com estudos anteriores que demonstram a ação inibitória das chalconas sobre essas enzimas. Os animais tratados com *A. saturoioides* não apresentaram efeitos adversos, em contraste com os que utilizaram acarbose, que, como previamente estabelecido, tiveram flatulência e diarreia.

Essa ação inibitória foi posteriormente observada por Fernández-Fernández *et al* (2021) em um estudo utilizando células TC-7 (clones das células do adenocarcinoma de cólon/Caco-2), onde foram avaliados os efeitos dos extratos aquoso e etanólico de *A. saturoioides* com e sem o uso de alta pressão hidrostática, tecnologia utilizada para aumentar o rendimento da extração polifenólica. O extrato etanólico apresentou o maior conteúdo fenólico, enquanto que o extrato aquoso foi caracterizado principalmente por ácidos orgânicos, no entanto a alta pressão hidrostática não afetou o perfil polifenólico dos extratos. A quercetina obteve a maior capacidade de inibição da α -amilase, seguida pela acarbose, enquanto que em relação aos extratos, o extrato etanólico apresentou maior inibição em relação ao extrato aquoso, que apresentou inibição muito baixa. Para a α -glicosidase, o ácido clorogênico e a acarbose apresentaram maior inibição, além disso, não houve diferença significativa na inibição entre os extratos. Por fim, a alta pressão hidrostática afetou negativamente a capacidade de inibição das glicosidases.

Figura 8 – Quercetina.

Fonte: ChemSpider.com (adaptado).

Figura 9 – Ácido clorogênico.

Fonte: ChemSpider.com.

6.2 *Baccharis trimera* Less

Figura 10 – Folhas de *Baccharis trimera*.

Fonte: Biodiversity4All.

Baccharis trimera Less. é uma espécie da família Asteraceae, gênero *Baccharis*, comumente utilizada na medicina popular para tratar diabetes por meio de preparações como decocções, infusões e tinturas. Possui efeitos farmacológicos tais como ação hipoglicemiante, hepatoprotetor e antioxidante. Em sua composição há a presença de compostos como flavonóides, diterpenos e triterpenos (KAUT et al, 2018; OLIVEIRA et al, 2005).

O estudo pré-clínico de Kaut et al. (2018), utilizando o modelo de indução de diabetes por aloxano, apontou para redução de glicemia apenas no extrato hidro-

etanólico de *B. trimera* na dose de 1200 mg/Kg, de modo que o extrato de 600 mg/Kg não exibiu mudança na glicose sanguínea. Porém, no estudo de Oliveira *et al* (2005), que não foi incluído nesta revisão devido ao recorte temporal exigido, o extrato aquoso de *B. trimera* na concentração de 2000 mg/Kg obteve uma parcial, mas significativa redução na glicemia de ratos com diabetes induzida por STZ após 7 dias. No entanto essa redução pode estar também associada a redução na ingestão de alimento e redução de peso corporal. Desse modo, faz-se necessário mais estudos com concentrações diversas do extrato, a fim de determinar a dosagem ideal para obtenção do efeito hipoglicemiante. No entanto, ao utilizar doses mais robustas, é necessário considerar a toxicidade presente em algumas espécies do gênero *Baccharis*.

6.3 *Bauhinia forficata* Link

Figura 11 – Flor e folhas de *Bauhinia forficata*.



Fonte: Biodiversity4All (adaptado).

Bauhinia forficata Link é uma planta arbórea da família Fabaceae e gênero *Bauhinia*, conhecida como “pata-de-vaca” pelo aspecto bilobado de suas folhas, sendo uma das espécies de plantas medicinais nativas mais comercializadas no Brasil, sendo comumente encontrada nas formas de chá, tintura, extrato e capsula. Os usos medicinais desta planta variam de acordo com a parte utilizada, de modo que as flores possuem propriedade purgatória, as cascas do caule são estimulantes, expectorantes e adstringentes, as raízes, embora venenosas, se usadas em decocto possuem ação diurética, antiblenorrágica e vermífuga e as folhas, por sua vez, são utilizadas no tratamento de diabetes e diminuem os níveis séricos de colesterol, agindo como hipocolesterolemiantes. Além disso, tanto o chá das flores como o das

folhas são podem ser utilizados como gargarejos para tratar tosses e bronquites (LÓPEZ, 2015).

Em relação a composição química, componentes derivados de canferitrina e quercetina foram isolados das folhas de *B. forficata*, esses flavonóides atuam de forma a evitar o estresse oxidativo por um número de mecanismos, prevenindo a redução de enzimas antioxidantes ou restaurando suas atividades prejudicadas pela diabetes, reduzindo substâncias oxidantes como o malondialdéido (MDA), além de agirem como sequestradores de radicais livres, de modo a absorver ou neutralizar esses radicais, impedindo a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que foi confirmado por diversos estudos envolvendo as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), utilizadas como marcadores de estresse oxidativo. Também foi identificada a atividade quelante de metais presente no chá de *B. forficata*, através de um ensaio de Salgueiro et al, 2013, que avaliava a quelação de íons Fe²⁺.

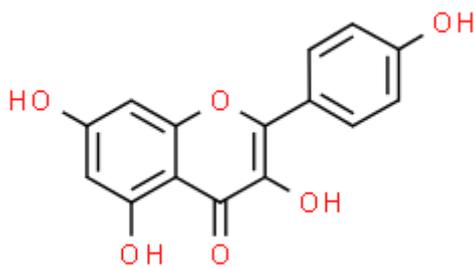
Extratos secos possuem diversas vantagens estratégicas na terapêutica em relação aos extratos líquidos, sendo as principais a maior concentração e estabilidade dos compostos ativos. Nesse sentido, Da Cunha et al. (2010) realizou um estudo pré-clínico em ratos com diabetes induzida por STZ com a finalidade de verificar a influência dos diferentes processamentos do extrato de folhas de *B. forficata* na composição fenólica e atividade hipoglicemiante dessa espécie. O estudo comprovou a atividade hipoglicemiante dos extratos em relação a Glibenclamida, de modo equivalente ou superior a este medicamento, sem, no entanto, observar-se a prevenção à perda de glicogênio no fígado característica da Glibenclamida. Os extratos que obtiveram os melhores resultados, tanto no controle da glicemia sanguínea quanto no conteúdo fenólico total, foram os extratos secos em estufa e por pulverização, obtendo uma porcentagem de redução de glicose de 46,42% e 48,17% respectivamente, com o extrato granulado úmido obtendo uma redução de apenas 25,45%, o que pode ser explicado pelo uso de adjuvantes no processo, reduzindo o percentual de flavonoides. No entanto, os autores consideram o processo de granulação ideal para a produção de cápsulas e tabletes, pois mostrou melhores resultados em relação ao processo de fabricação do extrato seco, preservando o efeito hipoglicemiante da espécie.

Já no estudo de Martins et al (2013), de maior duração (30 dias) e utilizando aloxano em camundongos, as dosagens de 40 g/L e 20 g/L do extrato aquoso obtiveram redução considerável na glicemia, onde o grupo em que foi utilizada a dose

de 40 g/L foi considerado não-diabético, pois obteve glicemia inferior a 250 mg/dL, dita 218,6 mg/dL, enquanto que o grupo de 20 g/L obteve glicemia de 264,2 mg/dL, levemente acima do valor estabelecido. A análise histológica do pâncreas dos camundongos constatou a presença de grânulos secretórios de insulina no citoplasma das células de Langerhans, com maior número de grânulos no grupo teste I, correspondente ao extrato na dose de 40 g/L, explicando a menor glicemia obtida.

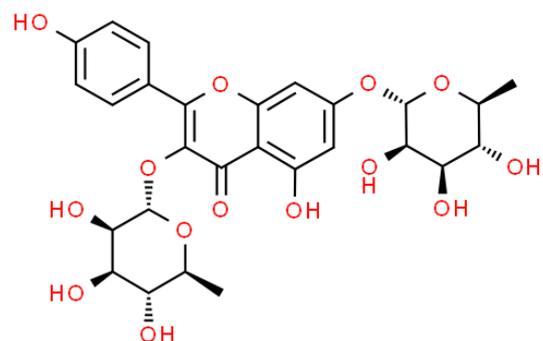
No entanto, investigando os efeitos do chá de *B. forficata* (subespécie *pruinosa*) no estresse oxidativo e dano hepático de camundongos Swiss albinos com diabetes induzida por STZ, Salgueiro et al. (2015) não observou redução dos níveis de glicose utilizando 1mg/mL de chá, tampouco redução no peso corporal e peso do fígado dos animais diabéticos. A ausência do efeito hipoglicemiante poderia ser explicada pelo método de extração utilizado (infusão) não ter sido efetivo na extração de alguns compostos na fração aquosa, tais como o canferol-3-O-rutinosídeo, derivado da canferitrina substância a qual a ação hipoglicemiante da espécie foi atribuída. Em relação à ação antioxidante, o chá de *B. forficata* normalizou os aumentos de EROs e peroxidação lipídica, além de atenuar a redução de enzimas antioxidantes, como a catalase (CAT), e tióis não-proteicos (NPSH) e aumentar a expressão de fatores relacionados a resposta celular antioxidante, reduzindo efetivamente o estresse oxidativo.

Figura 12– Canferol.



Fonte: ChemSpider.com.

Figura 13 – Canferitrina.



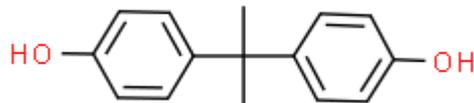
Fonte: ChemSpider.com.

De acordo com Alkhalidy et al (2018), a ação do canferol se dá através de uma considerável supressão da produção de glicose hepática que ocorre pelo aumento da fosforilação de Akt hepático, um mediador da supressão insulínica da gliconeogênese,

além do aumento dos níveis da hexoquinase, enzima que catalisa o primeiro passo da glicólise e induz a síntese de glicogênio, desse modo desviando a glicose para a produção de glicogênio, o que, indiretamente, suprime a produção total de glicose no fígado. Além disso, o canferol parece exercer efeito protetor às células β pancreáticas através da regeneração dessas células, como demonstrado pelo estudo de Martins et al (2013), e do aumento da expressão das proteínas anti-apoptóticas Akt e Bcl-2, o que impede a apoptose e disfunção nas células β causadas por hiperglicemia, como demonstrado por Zhang e Liu (2011).

Pinafo et al (2016) alerta para os efeitos adversos do uso de *B. forficata*, já que a atividade antioxidante de compostos presentes na espécie gera aumento de substrato para a peroxidação, elevando os níveis de triglicerídeos. Em seu estudo com ratos Wistar, demonstrou a capacidade do extrato de *B. forficata* de reverter a condição hiperglicêmica gerada pelo disruptor endócrino Bisfenol A (BPA), substância utilizada na produção de materiais como recipientes plásticos, garrafas de água, latas de comida, eletrônicos e equipamentos médicos. Disruptores endócrinos alteram funções do metabolismo de carboidratos e lipídios devido a sua estrutura similar a hormônios endógenos, como no caso do BPA, que pode ser classificado como um xenoestrógeno pela semelhança estrutural com esse hormônio. Nesse estudo, *B. forficata* conseguiu reverter os efeitos deletérios do BPA, reduzindo os níveis de glicose sanguínea e aumentando os níveis de glicogênio. Curiosamente o extrato de *B. forficata* e o BPA agiram sinergicamente de modo a elevar os níveis de colesterol LDL, embora quando utilizados isoladamente ambos reduziram os níveis de colesterol total e LDL.

Figura 14 – Bisfenol A



Fonte: ChemSpider.com.

Quatro (4) estudos clínicos foram realizados através de intervenções com pacientes diabéticos do tipo 2, usuários das UBS localizadas em diferentes municípios do estado do Rio Grande do Sul (RS), os quais cito De Moraes et al. (2010), Heller et al. (2013), Zaccaron et al. (2014) e Pozzobon et al. (2014). Dentre esses estudos,

apenas De Moraes et al. (2010), com duração de 75 dias (3 meses e meio) e Zaccaron et al. (2014), durante 180 dias (6 meses), observaram a presença de redução de glicemia associada ao consumo do chá de *B. forficata* pelos pacientes das UBS, na frequência de 3 vezes ao dia. Heller et al. (2013), durante 8 meses, não observou diferença significativa entre a glicemia dos grupos controle e o grupo intervenção, mas relataram redução do IMC dos participantes e queda da pressão arterial diastólica, provavelmente devido ao efeito diurético do chá de *B. forficata*. De modo similar, Pozzobon et al (2014) não relataram redução de glicemia em jejum ou hemoglobina glicada (HbA1c) no consumo do chá de *B. forficata*, 3 vezes ao dia, durante 11 meses.

Tolozá-Zambrano et al. (2015), ao estudar o efeito da infusão de *B. forficata* subsp. *pruinosa* em 15 indivíduos pré-diabéticos e diabéticos tipo 2 durante 3 meses e nas dosagens de 0,5% e 1%, também não observou alteração na glicemia em jejum. No entanto, houve uma redução significativa na hemoglobina glicada, dita 5%, um efeito hipoglicemiante pequeno, mas clinicamente significativo, considerando que o medicamento hipoglicemiante mais fraco causa uma redução de 0,5% de HbA1c. Igualmente, Salvi et al. (2016) falhou em obter alterações significantes no índice glicêmico em seu estudo consistindo de 50 pacientes diabéticos utilizando infusão das folhas de *B. forficata*, na proporção de 35 mg por 120 mL durante o período de 6 meses, embora os participantes tenham relatado efeitos benéficos como aumento de disposição, diminuição de ansiedade e diminuição da ocorrência de dores de cabeça.

Finalmente, Tonelli, Carlos André (2019), num estudo clínico randomizado de grupos paralelos utilizando cápsulas de 100 mg de extrato seco de *B. forficata* na posologia de 2 vezes ao dia durante 120 dias (4 meses), não observou alteração na glicemia, embora tenha reduzido significativamente os níveis de hemoglobina glicada e insulina. O perfil lipídico dos pacientes se mostrou intacto, com exceção do colesterol LDL, que apresentou níveis elevados no grupo tratado com as cápsulas, contrariando os resultados pré-clínicos de Pinafo et al. (2016) onde *B. forficata* demonstra elevação dos níveis de triglicerídeos.

6.4 *Eugenia uniflora* Linn.

Figura 15 – Fruto e flor da *Eugenia uniflora*.



Fonte: Biodiversity4All e The Brazilian Plantfinder (adaptado).

Eugenia uniflora Linn. é uma espécie da família Myrtaceae, gênero *Eugenia*, nativa brasileira cujo chá de suas folhas é utilizado popularmente para tratar distúrbios intestinais e hipertensão. Suas folhas possuem compostos como antraquinonas, esteroides, triterpenos, flavonoides, heterosídeos de saponina e taninos, enquanto seus frutos possuem catequinas, flavonóis, pro-antocianidinas e carotenoides. Estudos *in vitro* e *in vivo* confirmaram as ações farmacológicas antioxidante, anti-inflamatória, antirreumática, antiparasitária e anticinetoplastídea dessa espécie. Outras espécies do gênero *Eugenia* possuem estudos que evidenciam potencial ação hipoglicemiante, como a *Eugenia jambolana* (CUNHA *et al*, 2016; FIDELIS *et al*, 2022). A atividade antioxidante da espécie foi amplamente discutida anteriormente (CELLI *et al*, 2011), o que pode ser explicado pela presença dos compostos fenólicos, que reduzem a incidência de DM1 ao impedir o estado de estresse oxidativo celular.

Os camundongos NOD desenvolvem pancreatite insulínica na quarta semana de vida, o que leva a um aumento da infiltração de células inflamatórias e linfócitos, iniciando a destruição das células β pancreáticas, de modo a prejudicar a produção e secreção de insulina. Schumacher *et al.* (2015) utilizou o extrato aquoso das folhas de *E. uniflora* em camundongos NOD tratados desde a 4ª semana de vida até a 26ª semana de vida e observou além da redução de glicose, um aumento da insulina sérica e glutatona, bem como uma melhora na tolerância a glicose e redução da

incidência de diabetes. Já no estudo de Sobeh et al (2019) o extrato metanólico de *E. uniflora* usado em ratos Wistar exibiu ação insulíntrica mais forte que o controle positivo (Glibenclamida) elevando os níveis de insulina e reduzindo os níveis de glicose e lipídeos. Auxiliar ao tratamento de diabetes, a atividade anti-inflamatória foi confirmada em ambos os estudos destacados na Tabela 2, com ação inibitória das cicloxigenases (COX-1 e COX-2) e da lipoxigenase (LOX), além de uma ação antipirética comparável ao paracetamol. Cabe, no entanto, uma exploração mais detalhada da redução dos índices de glicemia, incluindo uma maior amostragem com diferentes dosagens.

6.5 *Passiflora alata* Curtis

Figura 16 – Flor e fruto da *Passiflora alata*.



Fonte: Biodiversty4All (adaptado).

Membro da família Passifloraceae, a *Passiflora alata* é uma espécie da América do Sul, nativa do Brasil, conhecida popularmente como maracujazeiro-doce ou simplesmente maracujá-doce, utilizada comumente pelos efeitos sedativos e ansiolítico, sendo um depressor do sistema nervoso central, característica exibida na maior parte das plantas do gênero *Passiflora*. Essa espécie possui na sua composição química alcalóides, saponinas e principalmente flavonóides, tais como orientina, isorientina, vitexina, isovitexina, apigenina, rutina, entre outros.

Figueiredo et al (2016) avaliou a ação do extrato aquoso das folhas de *P. alata* em camundongos NOD, que exibiu os menores índices glicêmicos em comparação ao grupo diabético não-tratado e os níveis de insulina do grupo tratado se mantiveram equivalentes ao grupo controle saudável. O estudo comprovou ação protetora,

impedindo a proliferação de linfócitos responsáveis pela destruição de células β , além do efeito antioxidante, mostrando uma redução na peroxidação lipídica, ambos fatores que contribuem para evitar a incidência de diabetes.

6.6 *Passiflora edulis* Sims

Figura 17 – Flor e fruto da *P. edulis f. flavicarpa* (à esquerda) e flor e fruto da *P. edulis f. edulis* (à direita).



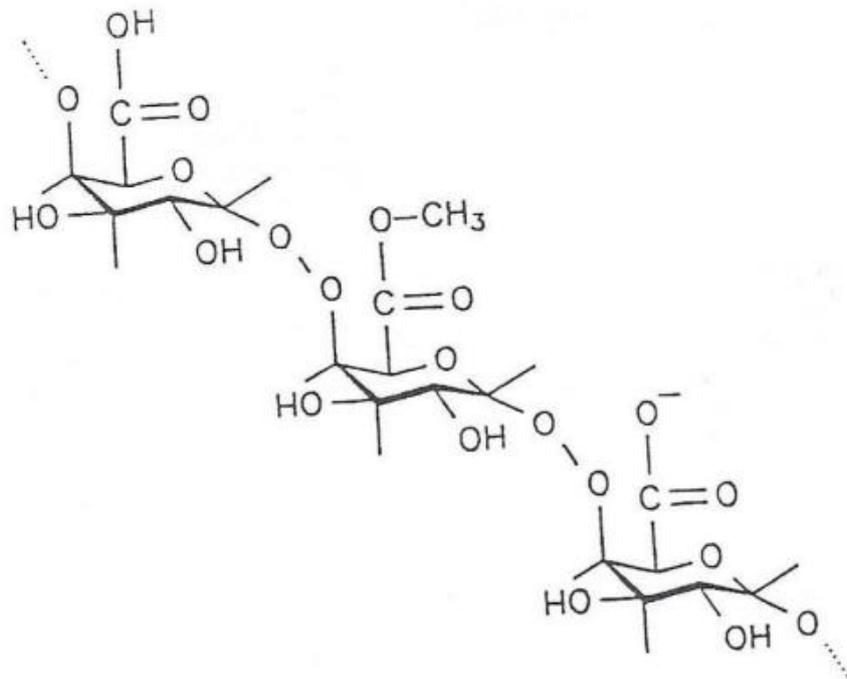
Fonte: Biodiversity4All (adaptado).

A *Passiflora edulis*, pertencente à família Passifloraceae, também espécie do gênero *Passiflora*, que pode ser dividida em 2 subespécies: *Passiflora edulis f. flavicarpa* (Maracujá-azedo-amarelo) e *Passiflora edulis f. edulis* (Maracujá-azedo-roxo). Há uma presença de variados compostos em cada parte da planta como luteolina, glicosídeo de luteolina, quercetina, glicosídeo de quercetina, cianidina, glicosídeo de cianidina, orientina, vitexina, apigenina, canferol, canferol-3-glicosídeo, piceatanol, resveratrol, catequina, epicatequina, epigalocatequina, linalol, limoneno, citronelol, β -ocimeno, α -terpineol, β -caroteno, luteína, criptoxantina, ácido clorogênico, ácido cafeíco, ácido linoleico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido cítrico, ácido málico, entre outros. A presença de atividades anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, neuroprotetora, ansiolítica, sedativa, vasorelaxante e anti-diabética

foram constatadas em estudos in-vitro (FONSECA, 2022; KAWAKAMI, 2021; HE, 2020)

As fibras dietéticas proveniente de espécies vegetais representam um campo potencial para a controle de glicemia pela sua resistência a enzimas gástricas e pelo fato de que não são absorvidas pelo intestino delgado, sendo fermentadas total ou parcialmente pelo intestino grosso. A *P. edulis* é uma espécie com alto teor de fibras solúveis, que, quando no intestino delgado, formam uma camada de gel devido a sua viscosidade em água, dificultando a absorção de glicose e diminuindo a atividade da α -glicosidase. Além disso, a fermentação da pectina presente nessas fibras solúveis gera compostos como o propionato, que estimula a gliconeogênese e síntese de lipídios, e o butirato, que reduz a produção de fator nuclear kappa B (NF-kB), diminuindo a resistência a insulina nos tecidos periféricos (BRAGA, 2010).

Figura 18 - Segmento da pectina.



Fonte: Munhoz, C. L., 2008.

Braga et al (2010) avaliou o efeito agudo da farinha da casca de *P. edulis* através de um TTOG em ratos com diabetes induzida por aloxano, nas doses de 20 mg/Kg, 40 mg/Kg e 160 mg/Kg, obtendo um efeito máximo de redução da glicose basal de 58,40%. A duração média do efeito foi de 4 horas, no entanto a maior dosagem obteve uma duração de 6 horas antes da reversão do efeito, indicando

possível ação dose-dependente a nível agudo. Num estudo de 30 dias, Salgado et al (2010) utilizou as concentrações de 5, 10 e 15% da farinha incorporando-as a dieta de ratos diabéticos via aloxano, obtendo a maior redução de glicose (59%) na dieta com a menor concentração de *P. edulis* (5%), além de um aumento de 71% de glicogênio, obtendo níveis próximos aos do controle normal. No entanto, após a concentração de 10% não se atingiu os efeitos fisiológicos desejados, apenas obtendo-se menor perda de peso na concentração 15%. Kandandapani et al (2016), durante 15 dias, utilizou extrato etanólico da farinha da casca do fruto e das sementes nas doses de 250 mg/Kg e 500 mg/Kg e STZ para induzir a diabetes, obtendo redução de glicose, reversão da perda de peso, aumento de enzimas antioxidantes, como a superóxido desmutase (SOD) e a catalase (CAT), e redução de TBARS. Além disso, o extrato teve efeito protetor as células β , reduzindo o número de leucócitos e edemas perivasculares no tecido pancreático.

No entanto, um estudo de 10 semanas de duração (70 dias), Lima et al (2016) não obteve diferença significativa nos níveis de glicose sanguínea ao utilizar a farinha do maracujá em ratos Sprague-Dawley sob uma dieta hiperlipídica, obtendo apenas prevenção do ganho de peso, redução do tecido adiposo, melhora da sensibilidade à insulina e tolerância a glicose, possivelmente causada pelo aumento de GLP-1, hormônio que atua no metabolismo de glicose, controlando a ingestão de alimentos e secreção de insulina, nesse sentido as fibras atuam de modo similar aos medicamentos análogos de GLP-1.

O consumo de frutose estimula a translocação dos transportadores GLUT-2 presentes nos enterócitos e hepatócitos e geram lipogênese e aumento da concentração de triglicérides, gerando uma condição de resistência à insulina. Goss et al (2018), suplementou a alimentação de ratos com 30% da farinha de *Passiflora edulis* durante o período de 8 semanas (56 dias) comprovando a ação das fibras da espécie na prevenção da resistência à insulina, esteatose hepática e adiposidade induzida por uma dieta enriquecida com 10% de frutose, de modo que os ratos que utilizaram a farinha tiveram um menor ganho de peso corporal e um consumo calórico mais baixo, além de uma ligeira redução na glicose em jejum.

Já De Faveri (2020) utilizou camundongos C57BL/6, animais altamente susceptíveis a aterosclerose, obesidade e diabetes tipo 2, em dieta de cafeteria (alimentos hipercalóricos e ricos em lipídios e carboidratos) durante 16 semanas. Os animais com suplemento de 15% da farinha de *P. edulis* não desenvolveram

alterações metabólicas causadas pela dieta de cafeteria, não havendo mudança significativa nos parâmetros de glicose, insulina, colesterol e triglicerídeos, o que comprovaria o efeito protetor da farinha, prevenindo o efeito da dieta de cafeteria e impedindo o desenvolvimento de diabetes e síndromes metabólicas. Finalmente, Galdino et al (2022) comprovou o potencial terapêutico do uso associado de doses diárias 400 mg/Kg de extrato da farinha de *P. edulis f. flavicarpa* (variante amarela) adjunto ao tratamento de 10 IU de insulina exógena em ratos diabéticos via STZ no período de 60 dias, obtendo níveis de glicose e peso corporal menores que os ratos tratados apenas com insulina. Além disso, o estudo histopatológico demonstrou o aumento da viabilidade de células renais, prevenindo o desenvolvimento de doenças renais diabéticas.

Barbalho et al (2011) testou a ação de uma dose diária de 0,58 g/Kg do suco do fruto de *P. edulis* na prole de ratos diabéticos via STZ. O estudo durou 30 dias e verificou uma redução significativa de glicose, triglicerídeos, colesterol total, colesterol LDL e um aumento de colesterol HDL. A prole não-diabética tratada não obteve alterações nos níveis de glicose. Já Corrêa et al (2014), utilizou fibras extraídas do mesocarpo do maracujá nas concentrações de 15%, 30% e dissolvida em água durante 60 dias em ratos num modelo de diabetes por aloxano, obtendo uma redução de glicemia em 37,4%, 40,2% e 27%, respectivamente. Associado a isso uma redução da insulina em 36,8%, 89,5% e 73,7% para as fibras hidratada, 15% e 30%, respectivamente. Reduções proporcionais nos níveis de triglicerídeos, colesterol VLDL e colesterol HDL também foram observadas.

As folhas da espécie também foram testadas com relação à ação hipoglicemiante. Kanakasabapathi e Gopalakrishnan (2015) investigaram durante 30 dias o efeito de 200 mg/Kg do extrato aquoso das folhas de *P. edulis* em ratos Wistar num modelo diabético por aloxano, verificando uma redução na glicose sanguínea, hemoglobina glicada, colesterol total, VLDL, LDL e triglicerídeos acompanhada de reversão da perda de peso e deficiência insulínica, bem como o aumento dos níveis de colesterol HDL. O extrato causou uma redução das enzimas hepáticas glicose-6-fosfatase e glicogênio fosforilase e aumento da hexoquinase, indicando uma melhora na utilização da glicose, aumentando a produção de glicogênio no fígado e reduzindo a liberação de glicose no sangue. Uma análise histológica demonstrou a ação da *P. edulis* na regeneração das células β danificadas pelo uso de aloxano. Não houve

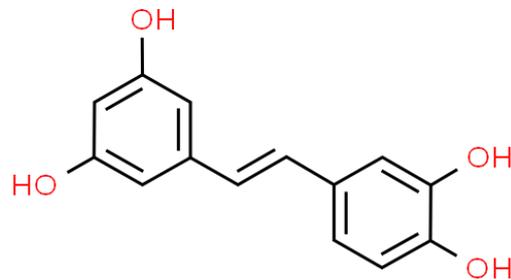
mudanças nos parâmetros bioquímicos de ratos normais tratados com o extrato de *P. edulis*.

No estudo de Martins et al (2015), o extrato etanólico na dosagem de 200 mg/Kg não conseguiu reduzir a glicose sanguínea durante 55 dias de tratamento, através do mesmo modelo de indução por aloxano descrito anteriormente. No entanto, foi constatada uma redução da frutossamina, indicando uma prevenção no aumento da glicação de proteínas séricas, o que representaria um controle glicêmico à longo prazo, demonstrando possível efeito positivo no tratamento de diabetes.

Enquanto que o estudo de Panchanathan e Rajendran (2015) verificou uma redução de até 50% na glicose sanguínea em ratos diabéticos via STZ que utilizaram um extrato etanólico das folhas e hastes da espécie na dosagem de 250 mg/Kg, além de apresentar um aumento na insulina sérica e a atividade de enzimas antioxidantes, bem como melhorar o perfil lipídico dos animais durante o período de 28 dias. Por fim, utilizando um extrato seco na dosagem de 200 mg/Kg, Salles et al (2020) conseguiu reduzir a glicose, hemoglobina glicada e a formação de produtos de glicação avançados (AGEs) no colágeno, prevenindo a disfunção renal associada a diabetes, além de reduzir a agregação plaquetárias e os níveis de creatinina, colesterol total e colesterol não-HDL em ratos Wistar, ao longo de 90 dias de estudo.

Uchida-Maruki et al (2015) utilizou um modelo de camundongos db/db, animais que desenvolvem obesidade, elevados níveis de glicose sanguínea e níveis de insulina aumentado ou normal devido a uma mutação no gene do receptor leptina. Seu estudo comparou o efeito em animais do extrato das sementes do fruto da *P. edulis f. edulis* (variante roxa) 10 mg/Kg com o piceatannol 50 mg/Kg, análogo hidroxilado do resveratrol, substância presente em diversas plantas, incluindo uvas e bagas, que possui ação protetora e reguladora do metabolismo energético. Os resultados mostraram que 1 hora após a administração do extrato houve redução dos níveis de glicose sanguínea, mantendo-se este efeito até 3 horas após. O piceatannol é um inibidor da proteína-tirosina quinase e ativador da sirtuína (SIRT1) que possui atividade antioxidante e anti-inflamatória, sequestrando radicais livres. A presença de um agrupamento hidroxila adicional em relação ao resveratrol torna o piceatannol mais reativo e mais potente que seu análogo (ZOMER et al., 2022).

Figura 19 – Piceatannol.



Fonte: ChemSpider.com.

Com relação aos ensaios clínicos, foram encontrados 2 estudos utilizando a farinha da casca de maracujá e 1 estudo utilizando as folhas da *P. edulis*. De Queiroz et al (2012) utilizou um modelo de amostras auto-controladas, com cada paciente servindo como seu próprio controle, de modo foram medidas a glicemia antes e depois da intervenção para estabelecer um padrão. 43 pacientes com diabetes participaram até o fim do estudo, onde foram instruídos a consumir 30g de farinha da casca de maracujá ao longo do dia, suplementando sua alimentação nos sucos, leite, etc. O ensaio clínico foi realizado em 4 estágios: antes da suplementação (T0), 30 dias após a intervenção (T30), 60 dias após a intervenção (T60) e 3 meses após cessar o uso da farinha de maracujá (GP). O estudo observou uma redução significativa na glicose em jejum de 14,7% após 30 dias (T30) e de 25,7% após 60 dias, com uma redução dos níveis de Hb1Ac seguindo o mesmo padrão. Entre T0 e GP não houve diferença na glicose sanguínea. Não houve diferença nos níveis de insulina após a suplementação, porém os níveis de HOMA-IR reduziram de maneira significativa, indicando uma redução da intolerância a insulina. Houve aumento nos níveis de HOMA-β, indicando possível efeito protetor das células β. O peso corporal dos participantes não se alterou de maneira significativa durante o estudo.

No entanto, o estudo de De Araújo et al (2017), que utilizou um grupo controle (n = 27) e um grupo experimental (n = 27), não relatou-se diferença estatisticamente significativa na glicose basal, glicose em jejum e hemoglobina glicada de pacientes com DM2 que fizeram uso de 12g de farinha da casca de maracujá, antes de cada uma das 3 principais refeições do dia, durante 56 dias (8 semanas).

Chandrasekhar et al (2019) fez um estudo quasi-experimental utilizando pacientes com diabetes não controlada mesmo após a administração de insulina ou o uso de um hipoglicemiante. Para estabelecer um parâmetro os níveis de glicose em jejum dos participantes foram medidos uma vez antes (um mês), duas vezes durante a intervenção e uma vez após o período de intervenção. Durante a intervenção, os pacientes foram instruídos a descontinuar o uso de seus medicamentos e substituí-los pelo consumo de 1L de extrato aquoso das folhas de *P. edulis f. flavicarpa* em 3 dias alternados da semana, durante 4 semanas (30 dias). O estudo observou uma redução de glicose em jejum de 37,1%, reduzindo numa média de 193,44 mg/dL para 121,71 mg/dL.

Por fim, Raju et al (2013) realizou um ensaio duplo cego controlado por placebo com pacientes diabéticos e hipertensos, onde o grupo experimental fez uso diário de uma pílula contendo 220 mg de extrato da casca do fruto da *P. edulis f. edulis* (variante roxa) durante 16 semanas (112 dias). O estudo constatou redução significativa nos níveis de glicose em jejum e glicose pós-prandial, bem como uma redução da pressão sistólica. Não houve mudança no peso corporal e perfil lipídico dos pacientes durante o estudo. De acordo com os autores, a ausência de redução da hemoglobina glicada observada no estudo pode ser atribuída a dose insuficiente, curta duração ou limitada amostragem utilizada.

Como evidenciado por Fonseca et al (2022), a maioria dos estudos não identifica ou faz distinção entre as subespécies de *P. edulis*, o que pode explicar parte dos resultados contraditórios apresentados.

6.7 *Phyllanthus niruri* Linn.

Figura 20 – Folhas de *Phyllanthus niruri*.



Fonte: Biodiversity4All (adaptado).

Phyllanthus niruri Linn. é uma espécie que pertence ao gênero *Phyllanthus*, família Phyllanthaceae. As plantas do gênero *Phyllanthus* são utilizadas na medicina popular do mundo interno e no Brasil são comumente conhecidas como “quebra-pedra” devido ao seu uso no tratamento de litíase renal, propriedade associada a seus constituintes como lignanas, alcalóides, taninos, terpenos e flavonóides, presentes principalmente nas partes aéreas da planta. Além disso, diversos autores citam outras atividades farmacológicas tais como ação nefroprotetora, antiespasmódica, antiplasmodial, antimicrobiana, antibacteriana, antioxidante, antinociceptiva, anti-hiperalgésica, entre outras (DE OLIVEIRA *et al*, 2019).

No que se refere à ação hipoglicemiante, Okoli *et al* (2011) demonstrou que a *P. niruri* atua inibindo as enzimas α -amilase e α -glicosidase, desse modo reduzindo a absorção da glicose pós-prandial, mecanismo que se encontra de acordo com estudos anteriores. Além disso, o extrato metanólico utilizado em Okoli *et al* (2011) também foi capaz de causar o aumento do conteúdo de glicogênio no fígado, estimulando a gliconeogênese. Observando o aspecto coexistente da diabetes com hipertensão, Bharati *et al* (2016) realizou um estudo utilizando *P. niruri* e *Cynodon dactylon*, de modo a avaliar sua ação individual sobre essas condições isoladas ou simultâneas, visto que *C. dactylon* é dita ter ação anti-hipertensiva.

Os resultados de Bharati et al (2016) determinaram que os extratos aquosos conseguiram ter efeito hipoglicemiante apenas nos grupos de ratos hiperglicêmicos, sugere-se através da inibição da degradação do glicogênio hepático, porém não houve mudança na glicose dos grupos de controle normais. Observou-se redução da pressão arterial sanguínea nos grupos hipertensos e diabéticos-hipertensos em tratamento com os extratos, possivelmente devido ao efeito anti-hipertensivo sinérgico dos compostos presentes nas espécies. Em ambos estudos (Bharati e Okoli) foi observado ganho de peso nos animais, de modo a reverter o processo de perda de peso corporal presente na manifestação da diabetes.

6.8 *Psidium guajava* Linn.

Figura 21 – Fruto e flor da *Psidium guajava*.



Fonte: Biodiversity4All (adaptado).

Psidium guajava Linn. é uma planta da família da Myrtaceae, gênero *Psidium*, também conhecida como goiabeira, uma árvore que tem em média 10 metros de altura, cujos frutos são mundialmente consumidos e suas folhas e raízes utilizadas para fins terapêuticos por populações nativas. Há estudos comprovando suas ações farmacológicas, tais como a atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, hepatoprotetora, antialérgica, antígenotóxica, antiplasmodial, citotóxica, antiespasmódica, cardioativa, antitussígena e antinociceptiva, além disso já vem sendo utilizada pelos povos indígenas de Veracruz, na América Latina, no leste asiático e na África do Sul, devido a sua atividade antidiabética (DEGUICHI, Y. e MIYAZAKI,

K., 2010). Alcalóides, terpenóides, triterpenos, taninos, flavonóides e esteróides são alguns dos compostos comumente achados na espécie. Diaz-de-Cerío et al (2017) identificou, através de HPLC, 72 compostos fenólicos presentes no extrato das folhas de *P. guajava*, dentre os quais podemos citar: quercetina, quercitrina, isoquercetina, guajaverina, guavina, guavinosídeo A e B, miricetina, galocatequina, avicularina, procianidina A e B, ácido elágico, ácido gálico, entre outros.

Manikandan et al (2016) avaliou, durante 45 dias, os efeitos de progressivas doses do extrato etanólico das folhas de *P. guajava* em ratos albinos, diabéticos via STZ, e comparou seu efeito com a Glibenclamida e o cariofileno, substância presente nas folhas de *P. guajava*, que neste caso foi introduzido na dieta desses animais diabéticos. Nesse estudo, tanto o tratamento com o extrato quanto com o cariofileno causaram ações antidiabéticas pela recuperação de células pancreáticas, obtendo efeitos hipoglicemiante, hiperinsulemiante e hipolipidêmico, de modo que apresentou redução dos níveis de glicose, Hb1Ac, TGs, colesterol total, LDL e VLDL, além de um aumento dos níveis de insulina e colesterol HDL. Com relação as enzimas hepáticas, o tratamento com o extrato ou o cariofileno reduziu a atividade das enzimas glicose-6-fosfatase e frutose 1,6-bis fosfatase, além de aumentar a atividade da glicocinase, melhorando a captação e o metabolismo da glicose.

Já Mazumdar et al (2015) utilizou os modelos de TTOG e glicemia em jejum via aloxano, onde para o teste de tolerância utilizou as doses de 0,5 g/Kg e 1 g/Kg do extrato etanólico e para a glicemia em jejum usou uma única dose de 750 mg/Kg, obtendo resultados significantes nos dois modelos, com uma redução de glicemia em jejum maior que o controle positivo após 9 horas de estudo. Utilizando esses mesmos modelos, Musdja et al (2017) testou variadas doses do extrato etanólico 70% das folhas (162,5 mg/Kg, 325 mg/Kg e 1300 mg/Kg) em ratos albinos durante 14 dias e comprovou o efeito dose-dependente desse extrato, já que, tanto no TTOG, quanto na glicemia em jejum, a dose de 1300 obteve a maior redução de glicose.

Quando comparado com a Glibenclamida, tanto Jayachandra et al (2018), que utilizou STZ para indução de diabetes em ratos Wistar, quanto Rajput e Kumar (2021), que usaram aloxano em camundongos albinos, obtiveram efeitos estatisticamente similares ao do hipoglicemiante, utilizando o extrato etanólico das folhas de *P. guajava*. Jayachandra demonstra que o efeito protetor presente na Glibenclamida também foi observado no extrato de *P. guajava*, o que justificaria os resultados comparáveis. Rahman et al (2022) utilizou STZ pra induzir diabetes em ratos e 0,62

g/Kg de extrato etanólico das folhas de *P. guajava* para tratá-los. Após 28 dias, o tratamento causou redução de glicose em jejum, triglicerídeos e colesterol LDL, mas não modificou os níveis de glicogênio e insulina.

No entanto, Guo et al (2013) não observou alterações nos níveis de glicose em jejum, colesterol e triglicerídeos causadas pelo extrato etanólico das folhas de *P. guajava* em seu estudo utilizando ratos SHRSP/ZF, que desenvolvem espontaneamente hiperglicemia, obesidade, hipertensão, hiperleptinemia e outras síndromes metabólicas. Os animais, após serem tratados com 2g/Kg do extrato duas vezes por dia durante 42 dias, apresentaram significativa redução do peso corporal, assim como níveis significativamente menores de glicose após sobrecarga nos minutos 60 e 120, quando comparados com o grupo controle. O estudo observou um aumento da expressão de receptores GLUT4, AMPK e Akt, e suas versões fosforiladas, no tecido muscular esquelético dos ratos, o que explicaria a ação do extrato ao aumentar a sensibilidade muscular à insulina que foi observada.

Díaz-de-Cerio (2017) utilizou camundongos C57BL/6J com diabetes induzida por dieta hiperlipídica, tratados durante 7 semanas com dose diária de 5 mg/Kg do extrato das folhas de goiaba. Os animais obesos tratados com o extrato reduziram a glicemia além de reduzir a concentração do marcador de resistência à insulina HOMA-IR, porém não houve alteração significativa no peso corporal, contrastando com resultados obtidos por estudos semelhantes, como o de Guo et al (2013). Também houve melhora significativa nos parâmetros do perfil lipídico neste grupo tratado equivalendo-se ao grupo controle, com exceção do colesterol LDL. Por fim, houve um aumento da resposta vasodilatadora induzida por insulina, o que demonstra efeito protetor contra aterosclerose. O extrato não reduziu a glicose dos animais com dieta controle de maneira estatisticamente relevante.

Mathur et al (2014) estudaram a ação da *P. guajava* em ratos Wistar com consumo de frutose 15% *ad libitum* durante 8 semanas, e observaram que o extrato liofilizado do pó das folhas dessa espécie nas doses de 250 mg/Kg e 500 mg/Kg reduziu a glicemia em jejum de maneira dose-dependente e reduziu a insulina sérica, indicando uma diminuição da resistência à insulina, como demonstrado pela redução do marcador HOMA-IR. De modo adicional, foi observada melhora do perfil lipídico nos animais tratados.

Utilizando 400 mg/Kg do extrato aquoso das folhas de *P. guajava*, Tella et al (2019), foi capaz de determinar atividade hipoglicemiante em animais diabéticos via

STZ, após 14 dias, com aumento da atividade da enzima glicogênio sintetase (GS) e redução da atividade da glicogênio fosforilase (GP), o que reduz a liberação de glicose no sangue e estimula a captação de glicose, de modo a aumentar a formação de glicogênio no fígado. Além disso, houve uma melhora no perfil lipídico desses ratos diabéticos tratados através da redução da atividade da lipase sensível a hormônio (HSL), com redução dos níveis de colesterol total, LDL, VLDL e triglicerídeos e aumento dos níveis de colesterol HDL. Curiosamente, os animais normais tratados com o extrato obtiveram um leve aumento na glicose sanguínea, mas tiveram o mesmo efeito na atividade das enzimas GS e GP, o que sugere que o efeito da *P. guajava* independe do estado metabólico. Em posterior estudo por Tella et al (2022) foi demonstrado o efeito protetor nas células pancreáticas do extrato das folhas de goiaba, além de confirmar o aumento do conteúdo de glicogênio no músculo, redução da atividade da enzima GP e reversão da enzima GS para níveis normais.

“Paozhi” é um tipo de processamento de plantas medicinais oriundo da China, utilizado na medicina tradicional desse país. Consiste em fritar o material vegetal em arroz, com a finalidade de aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade. Li et al (2021) testou o efeito desse processamento sobre as folhas de *P. guajava*, utilizando ratos Sprague-Dawley submetidos a injeção de STZ e dieta de alto teor de gordura. Após os 49 dias do estudo ficou comprovado a eficácia do decocto em reduzir os níveis de glicose em jejum e hemoglobina glicada, além de promover reversão da perda de peso, onde o processamento permitiu que o decocto exibisse as mais significantes ações hipoglicemiante e de recuperação de peso. Os autores sugerem que o efeito antidiabético da *P. guajava* está relacionado ao aumento da expressão de mRNA de glucoquinase (GK), GLUT-2, hormônio de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e os substratos dos receptores de insulina IRS-1 e IRS-2, elementos fundamentais ao metabolismo de glicose.

Figura 22 – Método de processamento “Pao Zhi”.



Fonte: herbalgoddessmedicinals.wordpress.com/.

Quando comparado com outras plantas medicinais (*Anacardium occidentale*, *Eucalyptus globulus* e *Xylopiya aethiopica*) a associação do extrato das folhas da *P. guajava* com o extrato dos frutos *X. aethiopica* na dosagem de 250 mg/Kg obteve uma redução de glicose superior a glibenclamida em ratos diabéticos via aloxano no estudo de Okpashi et al (2014). A administração isolada de *P. guajava* nas doses de 100 mg/Kg ou 250 mg/Kg apresentou resultado inferior na redução da glicose quando comparado com o grupo da associação com *Xylopiya aethiopica*, porém os grupos com *P. guajava* isolada obtiveram redução lipídica considerável comparado à glibenclamida.

Além dos extratos de folhas, o fruto da espécie *Psidium guajava* também foi avaliado quanto a sua ação hipoglicemiante. Huang et al (2011) demonstrou a ação hipoglicemiante dose-dependente do extrato do pó liofilizado do fruto de *P. guajava*. Ratos Sprague-Dawley foram injetados com STZ, onde os que receberam a maior dosagem do extrato (250 mg/Kg) obtiveram uma redução de 74% na glicose sanguínea após 4 semanas de estudo e um aumento de 90% da insulina após 5 semanas, quando comparados estes parâmetros com o grupo diabético sem intervenção. Além disso, houve reversão da perda de peso e redução de 81% e 80% nos níveis de peroxidação lipídica nos ratos tratados com 125 mg/Kg e 250 mg/Kg, respectivamente, quando comparados com o grupo diabético não tratado. Após o final do estudo, os animais tratados tiveram o pâncreas analisado histologicamente, demonstrando efeito protetor do fruto da goiaba, já que houve um aumento de células β insulino-positivas, explicando o aumento da secreção da insulina exibido.

Li et al (2015) adicionou pó do fruto da goiaba à dieta de camundongos BALB com diabetes induzida por STZ nas porcentagens de 1%, 2% e 5%. A adição da goiaba à dieta resultou em redução da glicose, HOMA-IR e insulina, o que é considerado positivo, visto que a hiperinsulinemia presente nos estágios iniciais da diabetes é uma das causas da dessensibilização das células à insulina. Além disso, houve melhoras no perfil lipídico, O aumento da expressão do mRNA do PPAR- γ nas células adiposas epidérmias nos grupos tratados indicam que um dos mecanismos da ação hipoglicemiante da *P. guajava* pode ser causado por substâncias ativadoras de PPAR- γ . A ativação de PPAR- γ reduz a expressão das proteínas inflamatórias como o NF- κ B e a óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), inibindo a diabetes induzida por respostas inflamatórias. Já a melhora no metabolismo de lipídios pode ser explicada pelo aumento da expressão da acil-CoA oxidase (ACO), a primeira enzima envolvida no sistema de β -oxidação peroxisomal.

Muller et al (2018) observou que tanto o extrato das folhas quanto o do fruto de *P. guajava* apresentaram significativa redução de glicemia pós-prandial em camundongos C57BL/6J onde o extrato do fruto que foi obtido por fluido supercrítico obteve a propriedade inibitória mais proeminente dentre os extratos. Células Caco-2 são células epiteliais de adenocarcinoma colorretal humano, que possuem a característica de exibir altos níveis dos transportadores de glicose no intestino, GLUT2 e SGLT1. Analisando uma cultura de células Caco-2, o extrato de folhas de goiaba exibiu inibição a esses transportadores GLUT2 e SGLT1, onde, a partir de uma comparação desse efeito nas condições com e sem a presença de sódio (Na⁺), conclui-se que o alvo primário dessa ação inibitória presente na espécie é o GLUT2.

Uuh-Narvaez et al (2021) utilizou o extrato da polpa de *P. guajava* nas dosagens de 5 mg/Kg e 10 mg/Kg e comparou seu efeito na glicemia sanguínea com outras plantas medicinais tradicionais malaias. Para determinar a atividade antihiper-glicemiante, foram utilizados ratos Wistar, onde o grupo considerado diabético teve a obesidade induzida via dieta com solução de 20% de sacarose durante 12 semanas. Nessa avaliação, a *P. guajava* apresentou significativa redução de glicose em jejum, estatisticamente similar a acarbose. No caso dos ratos saudáveis, a dosagem de efeito estatisticamente relevante foi a de 10 mg/Kg, revelando dificuldade da ação antihiper-glicemiante em não-diabéticos. Estudos anteriores determinaram que doses superiores a 4 UI/Kg de insulina provocam hipoglicemia em ratos normoglicêmicos. Tendo isso em mente e considerando a

utilização de camundongos CD-1 para a determinação de atividade hipoglicemiante, já que estes possuem maior tolerância ao choque hipoglicêmico, Uuh-Narvaez et al (2021) observou resultado semelhante ao estudo na capacidade antihyperglicemiante, com a *P. guajava* obtendo a maior redução de glicose, mas sendo estatisticamente similar à glibenclamida e à insulina.

No entanto, Uuh-Narvaez et al (2021) cita um estudo anterior em que o suco do fruto de *P. guajava* (4 mL/Kg) promoveu hiper-glicemia em coelhos saudáveis, o que poderia ser explicado pelo alto conteúdo de carboidratos presentes no suco. Esse fato representaria uma contrariedade a ação hipoglicemiante obtida com o extrato do fruto em estudos anteriores, incluindo o de Uuh-Narvaez.

Beidokhti et al (2020) demonstrou a capacidade inibitória in vitro das enzimas intestinais α -amilase e α -glicosidase pelo extrato etanólico de *P. guajava*, onde a α -amilase foi inibida pelo extrato da casca e a α -glicosidase inibida pelo extrato da casca e das folhas. A absorção periférica de glicose foi testada em células do músculo esquelético C2C12, onde foram utilizados os extratos etanólicos de folhas e casca nas doses de 50 μ g/mL e 25 μ g/mL, respectivamente. Nesse estudo a absorção de glicose foi estimulada na presença do extrato de folhas na mesma medida que os controles insulina e metformina, mas não houve estímulo no caso da presença do extrato da casca. Os extratos de folhas e caule não apresentaram efeito inibitório à glicose-6-fosfatase. Utilizando células 3T3-L1, o estudo demonstrou que ambos extratos induziram a acumulação de triglicérides nas células adiposas diferenciadas, sendo o extrato das folhas um indutor mais efetivo quando comparado com a rosiglitazona.

Chao et al (2020) analisou, através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) os componentes presentes nas folhas de *P. guajava* e constatou a presença abundante de triterpenóides, os quais apresentaram ação inibitória à enzima α -glicosidase, com exceção do ácido asiático, que não exibiu inibição. O ácido corosólico foi o triterpenóide encontrado em maior abundância na espécie e foi o responsável pela maior inibição da α -glicosidase nesse estudo. A inibição dessas enzimas é reafirmada por Uuh-Narvaez et al (2021) como uma das causas do efeito hipoglicemiante dessa espécie.

6.9 *Stevia rebaudiana* Bertoni

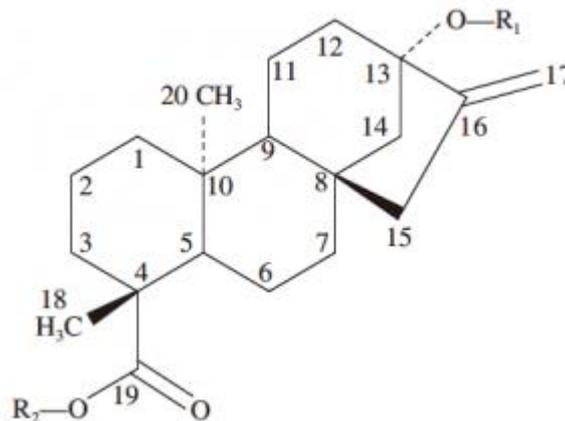
Figura 23 – Folhas e flor da *Stevia rebaudiana*.



Fonte: North Carolina Extension Gardener Plant Toolbox (adaptado).

Stevia rebaudiana Bertoni, da família Asteraceae, gênero *Stevia*, é uma planta arbustiva nativa do sul do Brasil e norte do Paraguai usada desde a antiguidade pelos índios guarani como adoçantes para bebidas amargas como o mate e como planta medicinal. A principal substância ativa da estévia é o esteviol, que é glicolizado nos carbonos C-19 e C-13, substituindo o hidrogênio do grupo hidroxila por combinações de glicose, xilose e ramnose, formando os glicosídeos de esteviol, que se concentram principalmente na região das folhas. A propriedade adoçante vem da presença desses diterpenos glicosídeos, compostos que são 200-300 vezes mais doces que a sacarose e não podem ser absorvidos ou metabolizados pelo trato digestivo de modo a não afetar os níveis de glicose sanguínea. Um dos principais glicosídeos é o esteviosídeo, que foi isolado pela primeira vez pelos químicos franceses Briedel e Lavieille em 1931. Ao todo 9 (nove) glicosídeos de esteviol foram identificados pelo comitê de aditivos alimentícios da OMS: o esteviosídeo; os rebaudiosídeos A, B, C, D, E e F; o dulcosídeo A e o esteviolbiosídeo, dentre os quais o esteviosídeo e o rebaudiosídeo A são achados em maior quantidade nas folhas de *Stevia rebaudiana*, sendo portanto considerados glicosídeos maiores (ARANDA-GONZÁLEZ, 2016).

Figura 24 – Estrutura química base dos glicosídeos de esteviol



Fonte: FoodAdditives.net

A partir da Segunda Guerra Mundial o Reino Unido começou a consumir ativamente a estévia como alternativa a escassez de açúcar e racionamento. Por se tratar de um alimento funcional não-calórico, esse consumo logo foi incorporado pela indústria, sendo o Japão um dos maiores produtores de uma variedade de alimentos adoçados por *Stevia* (PETELIUK, 2021). Em 2007, o uso de extratos de estévia como adoçante foi autorizado pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA, desde que possua no mínimo 95% de glicosídeos de esteviol totais, dentre estes a quantidade de esteviosídeo e rebaudiosídeo A deve ser de no mínimo 75% (RIZZO, 2013).

Após o consumo, os glicosídeos de esteviol são hidrolisados em agliconas de esteviol no cólon humano, pela microflora intestinal. A partir daí, uma parte do esteviol livre é excretado nas fezes, enquanto que outra fração desse esteviol é reabsorvida pela corrente sanguínea e metabolizada pelo fígado em glicuronídeos de esteviol, que são excretados pela urina. Desse modo, os glicosídeos de esteviol não se acumulam no corpo, não representando potencial tóxico e não sendo considerados genotóxicos, carcinogênicos ou teratogênicos (RAY, 2020). Em adição aos glicosídeos, as folhas de estévia possuem diversos fito-constituintes, tais como terpenos, taninos, flavonoides, esteróis, tiaminas, ácidos voláteis, carotenos, vitaminas, polissacarídeos, enzimas, hormônios, ácidos orgânicos e microelementos (CARRERA-LANESTOSA, 2016). Devido a presença desses fito-constituintes, os extratos de estévia apresentam funções hipoglicemiante, anti-inflamatória, anti-tumoral, anti-hipertensiva, antimicrobiana, hepatoprotetora e imunomoduladora (GAWEL-BEBEN, 2015).

Devido a este grande histórico de uso, a estévia possui um grande número de estudos pré-clínicos. Em 2010, Kujur et al (2010) demonstraram o efeito hipoglicemiante dos extratos aquoso, etéreo e metanólico da *Stevia rebaudiana* nas dosagens de 50 mg/Kg e 100 mg/Kg em ratos Wistar com diabetes induzida por aloxano, observando que a dosagem de 100 mg/Kg obteve a maior redução de glicemia num período de 28 dias. Utilizando dosagens maiores, de 200 mg/Kg e 400 mg/Kg, Misra et al (2011), num recorte menor (de 10 dias), exibiu resultados similares, obtendo, coadjuvante à ação hiperglicemiante, aumento do peso do tecido pancreático, indicando efeito protetor sobre as células β , redução do peso do tecido renal elevado e redução do peso corporal, com maior perda de peso nos ratos do grupo de 400 mg/Kg. O extrato das folhas levou 10 dias para apresentar níveis glicêmicos próximos aos normais, enquanto que a glibenclamida levou apenas 7 dias, além de obter menor perda de peso quando comparado com o medicamento. No entanto, o extrato não gerou uma situação de hipoglicemia, efeito adverso característico da glibenclamida, representando uma possível alternativa mais segura. Ahmad et al (2018), utilizando STZ para como modulador de diabetes em ratos albinos, num estudo de 8 semanas, confirmou o aspecto dose-dependente da ação hipoglicemiante do extrato de *Stevia rebaudiana*, através do uso das dosagens de 200, 300, 400 e 500 mg/Kg do extrato, onde as reduções de glicose em jejum e hemoglobina glicada, bem como o aumento de insulina no soro se comportaram de forma mais efetiva em doses maiores. Além disso, observou-se reversão da deficiência de glicogênio, redução do consumo diário de água e comida e redução de peso corporal, esta última também de forma dose-dependente.

Shivanna et al (2013), comparou a ação do pó de folhas de estévia 4%, do extrato de polifenóis da estévia e fibras extraídas de 4g do pó das folhas de estévia incorporadas a dieta de ratos Wistar diabéticos via STZ, durante 5 semanas. O extrato de polifenóis obteve um nível de 64% de redução glicêmica e o pó de folhas de estévia reduziu a glicemia em 34%, enquanto que as fibras extraídas não reduziram a glicemia, tampouco aumentaram a insulina sérica, o que aconteceu com os grupos anteriores. Além disso, a administração prévia do pó das folhas e extrato de polifenol exerceu efeito protetor à indução de diabetes via STZ e aumentou a sensibilidade a insulina após 4 semanas de tratamento. A atividade antioxidante foi demonstrada ao aumentar níveis das enzimas antioxidantes hepáticas SOD e catalase, restaurando

seus valores normais além de reduzir a peroxidação lipídica. Por fim, a espécie exibiu efeito hepatoprotetor com a redução da atividade das enzimas ALT e AST.

Para simular com mais fidelidade as condições da diabetes mellitus tipo 2, Lestari *et al* (2019) utilizaram como modelo de indução de diabetes uma dieta com ração de alto grau de carboidratos e lipídios juntamente com uma solução 10% de açúcar, onde esse processo de indução durou 74 dias. O extrato aquoso de *S. rebaudiana* nas doses de 3,125 mg/Kg, 6,25 mg/Kg e 12,5 mg/Kg reduziu efetivamente a glicemia em jejum, com a maior porcentagem de redução, de 38,6%, pertencendo ao grupo utilizando a dosagem de 12,5 mg/Kg, como previsto anteriormente. Além, disso, os grupos tratados com estévia apresentaram aumento de peso, o que pode ser de valor para um possível uso suplementar no tratamento a diabetes, de modo a reverter a perda de peso comumente presente nos pacientes com diabetes.

Similarmente, Ranjar *et al* (2020) induziram diabetes em 50 ratos Sprague-Dawley através de dieta com alto teor de gordura e sacarose, a fim de determinar o efeito do extrato hidroalcolico da estévia nas concentrações de 200 mg/Kg e 400 mg/Kg, utilizando a Metformina 100 mg/Kg como seu controle. No entanto, nesse estudo, a estévia não demonstrou alterações na glicemia em jejum, insulina e HOMA-IR apenas obtendo prevenção de aumento de peso corporal e melhora do perfil lipídico similar ao obtido pela metformina. O efeito de prevenção do ganho de peso gerado pelo extrato de estévia pode ser explicado pela presença de fibras que atuam reduzindo a saciedade, já que estudos com glicosídeos de estévia não apresentaram resultados relevantes nesse sentido. Os autores atribuem a ausência de efeito na glicemia à uma falha em obter disfunção glicêmica através da dieta utilizada no estudo.

Aghajanyan *et al* (2017), em seu estudo, utilizou 9 coelhos, induzindo hiperglicemia por imobilização. Ao final de 15 dias, os coelhos do grupo tratado com estévia apresentaram redução dos níveis de glicemia em jejum, colesterol total, colesterol LDL e triglicérides, além de apresentar aumento do colesterol HDL, indicando uma melhora geral no perfil lipídico. Além disso, o extrato conseguiu reverter os níveis de glicogênio e peso corporal. El-Hadary e Sitohy (2020) compararam os efeitos dos extratos de *Stevia rebaudiana* e *Curcuma longa* sobre a glicemia em ratos diabéticos via aloxano e obtiveram redução significativa de glicose sanguínea e hemoglobina glicada, com *C. longa* obtendo valores próximos ao controle negativo e *S. rebaudiana* ligeiramente acima, o que pode ser atribuído a ação sinérgica de

compostos antioxidantes presentes na *C. longa* como a curcumina, o ácido gálico e o eugenol, já que obteve-se uma redução de MDA e aumento de GSH, juntamente com redução das enzimas hepáticas AST, ALT e ALP.

A fim de avaliar a interferência do local de colheita e da parte da planta utilizada, Carrera-Lanestosa et al (2020) colheu talos e folhas de *S. rebaudiana* dos municípios de Muna e Mocochá, e utilizando uma indução de diabetes por dieta de água com sacarose *ad libidum*, concluiu que, na dosagem de 25 mg/Kg de *S. rebaudiana*, o extrato aquoso das folhas de Mocochá e o extrato etanólico das folhas de Muna apresentam o maior potencial hipoglicemiante, demonstrando que a parte ideal a ser utilizada parece ser as folhas da espécie. No entanto, os extratos aquosos dos talos de Muna e das folhas de Mocochá apresentaram a maior redução de peso corporal, além disso, a ação anti-hipertensiva também foi avaliada, utilizando o captopril 50 mg/Kg como parâmetro, onde os extratos aquosos das folhas e talos de Muna e o extrato etanólico das folhas de Mocochá obtiveram uma grande e considerável redução de pressão arterial.

Quando comparada com a pioglitazona, uma tiazolidinediona utilizada com frequência no tratamento de diabetes, a redução glicêmica obtida através de 400 mg/Kg de estévia se provou mais significativa, de acordo com a pesquisa feita por Assaei et al (2016), que utilizou ratos Sprague-Dawley com diabetes induzida por STZ, embora o extrato não tenha promovido aumento de peso significativo em relação a tioglitazona. Abdel-Aal et al (2020) comprovou que a combinação de estévia e saxagliptin, inibidor do DPP-4, se mostra benéfica ao tratamento de diabetes, pois reduziu glicose sanguínea, glicemia em jejum e o consumo de alimentos e água, além de aumentar os níveis de insulina em jejum, reduzir a resistência à insulina, através da redução do marcador HOMA-IR, e melhorar o funcionamento das células β , como demonstrado pelo aumento de HOMA- β . Além disso houve redução da DPP-4 pelo extrato, complementando o efeito do anti-hiperglicemiante.

Com relação aos estudos clínicos, estes se apresentam relativamente escassos. Ayob et al (2014) compararam os efeitos do consumo de 20g de sacarose e extratos de *Stevia rebaudiana* nas doses de 50mg e 1000mg em 32 indivíduos malaios saudáveis, na faixa de 18 a 23 anos, alternado o consumo em 3 (três) dias, durante os quais foram feitas medições de glicose sanguínea nos períodos de 0, 30, 60, 90 e 120 minutos após o consumo, formando a curva glicêmica. Quando consumidos em curto período, ambos extratos de estévia apresentaram alterações

mínimas na glicemia, mantendo os níveis próximos aos da linha de base, enquanto que a sacarose apresentou um pico de aumento de glicose aos 30 minutos, retornando à linha dos valores de base apresentados pela estévia. Esse resultado, embora estatisticamente significativo, não é medicamente relevante, pois representa uma diferença de glicose menor que 50 mg/dL. Além disso, não foi observado efeito dose-dependente, já que no caso do uso de 1000 mg houve um aumento da glicose sanguínea após 30 minutos.

Num estudo sobre o consumo à longo prazo, Ritu e Nandini (2016) observaram uma redução significativa na glicose em jejum e glicose pós-prandial no grupo experimental de pacientes diabéticos utilizando 1g de pó de folhas de *S. rebaudiana* através de três medições: antes da intervenção, 30 dias após a intervenção e 60 dias após a intervenção. Os pesquisadores atribuem esse efeito à ação insulínica e protetora de células β . Também foi relatado nesse estudo a redução do consumo de carboidratos e aumento do consumo de proteínas no grupo tratado. Já Ajami et al (2020), não encontraram diferença significativa na redução da glicose em jejum e hemoglobina glicada no uso de chá adoçado com extrato de estévia 2% em comparação com o adoçado com sucralose, em pacientes diabéticos após 2 meses. No entanto, foi observada redução no peso corporal no grupo da estévia, apesar da ausência de alteração no consumo de carboidratos ou diferença significativa no perfil lipídico entre os grupos.

Em 2017, um estudo de Tey, Sallch. Henry e Forde comparou o efeito de diversos adoçantes no consumo energético de pacientes e observou que não houve diferença significativa no consumo energético entre os grupos de participantes, já que os grupos que utilizavam adoçantes de baixo teor calórico compensavam esse consumo com refeições posteriores, embora esses adoçantes sejam efetivos em impedir o aumento dos níveis de glicose em resposta ao consumo de carboidratos. Dentre os adoçantes de baixo teor calórico estudados, a *Stevia* obteve o maior aumento na insulina, além da menor compensação energética durante o dia.

A fim de compreender o mecanismo molecular do efeito anti-hiperglicemiante da estévia, Rizzo et al (2013) realizaram um ensaio utilizando extrato de estévia com 95-98% de glicosídeos de esteviol (como determina o FDA) em células de leucemia e neuroblastoma, sistema modelo para o estudo dos transportadores de glicose (GLUT). Através de Western blot pôde-se checar que o tratamento com *Stevia* aumentou o conteúdo de GLUT-1 e GLUT-4 de forma similar ao obtido na estimulação por insulina,

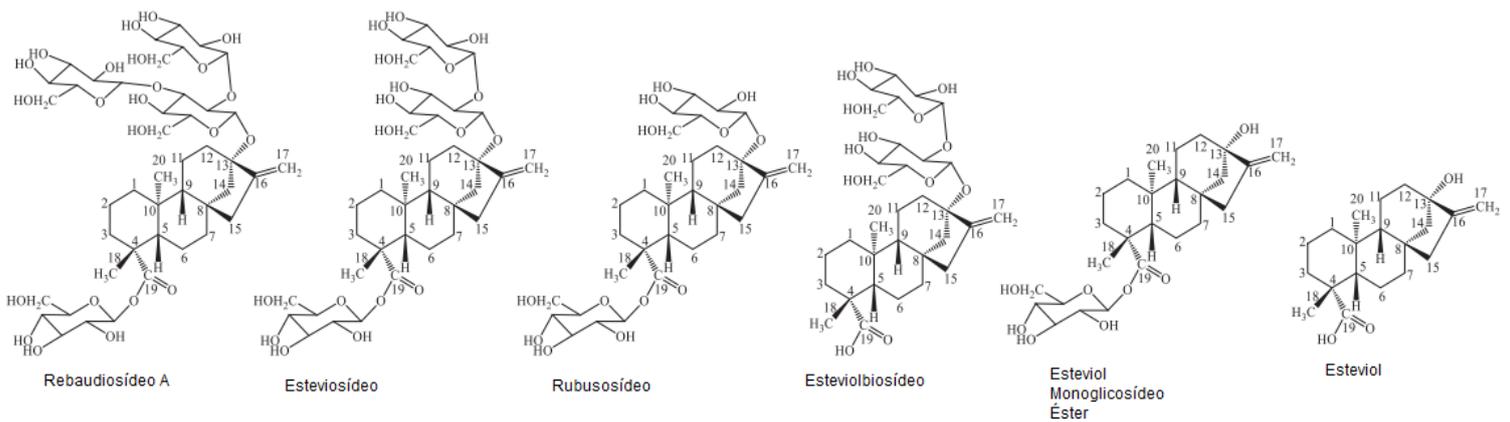
o que é reafirmado pelo aumento das formas fosforiladas da enzima fosfoinositídeo-3-quinase (PI3K) e Akt, apontando ação insulinomimética do extrato, já que essas moléculas funcionam como intermediários na ativação da insulina. O ensaio não exibiu atividade antioxidante, provavelmente devido ao uso de adoçantes comerciais contendo 95-98% de esteviolglicosídeos, caracterizando a ausência quantidades avaliáveis de polifenóis, cujos quais a ação antioxidante é atribuída. Além disso, Bhasker et al (2015) observou que o extrato cru de estévia apresentou efeito sinérgico de aumento na expressão de genes GLUT4, onde a concentração mais baixa de esteviol e a mais alta de esteviosídeo utilizados obtiveram expressão de GLUT4 semelhante.

Philippaert et al (2017), relacionaram a ação hipoglicemiante dos estevioglicosídeos à potencialização da atividade do TRPM5, um canal catiônico monovalente ativado por Ca^{2+} encontrado em células receptoras de sabor do tipo II e células β pancreáticas, o que explica tanto a capacidade adoçante quanto a atividade insulínica. Esse grupo demonstrou que há um deslocamento de positividade no potencial da voltagem de membrana (de potenciais mais positivos para potenciais mais negativos), ou seja, precisa-se de uma entrada elétrica menor para ativar o canal. Nesse estudo o esteviosídeo demonstrou ação estimulante da liberação de insulina induzida por altos níveis de glicose, porém não obteve alterações de insulina em condições de baixa glicose, o que poderia explicar a ausência do efeito hipoglicemiante no uso de estévia por pacientes não-diabéticos, como apontou anteriormente Rizzo et al (2013) quando menciona que os efeitos anti-hiperglicêmicos, insulínico e glucagonostático do extrato são dependentes do nível de glicose no plasma.

Mohd-Radzman et al (2013) utilizaram uma cultura celular de adipócitos para entender o mecanismo do esteviosídeo na redução da glicemia, e observaram que este composto obteve efeito hipoglicêmico similar a rosiglitazona em adipócitos resistentes a insulina e maior efeito hipoglicêmico, quando comparado ao agente antidiabético, em adipócitos não-resistentes. Estes autores atribuem o aumento da absorção da glicose ao efeito do esteviosídeo de aumentar a expressão das proteínas receptor fosforilado de insulina substrato 1 (p-IRS1) e tirosina fosforilada (pY20), que se apresentaram pobremente expressas nas células resistentes a insulina e cuja expressão é essencial para a sinalização da insulina e responsável pela translocação do transportador GLUT4.

Aranda-González et al (2016) realizaram um estudo para determinar a ação hipoglicemiante ou antidiabética dos estevioglicosídeos menores (dulcosídeo A, esteviolbiosídeo, rebaudiosídeos B, C e D) e não obteve efeito significativo na glicemia em ratos normoglicêmicos ou com diabetes induzida por STZ, o que indica que esses glicosídeos menores não possuem efeito hipoglicemiante. Esse resultado pode ser explicado pelo estudo de Myint et al (2019), em que relacionou a capacidade hipoglicemiante dos esteviolglicosídeos com o número de grupos glicosil presentes nos carbonos 13 e 19. Desse modo, quanto menor o número de grupos glicosil presentes molécula de esteviol, maior o efeito anti-hiperglicemiante. No caso de substâncias possuírem o mesmo número de glicosídeos, como o esteviolbiosídeo e o rubusosídeo, o que vai determinar a potência do efeito hipoglicemiante é a posição desse grupamento, onde o glicosil presente na posição C13 é mais ativo que o presente na posição C19). Através dessa observação, Myint et al (2019) elenca os compostos presentes na *S. rebaudiana* na seguinte ordem em termos de atividade hipoglicemiante: Esteviol > Esteviol Monoglicosil Éster > Esteviolbiosídeo > Rubusosídeo > Esteviosídeo > Rebaudiosídeo.

Figura 25 – Esteviosídeos em ordem de atividade hipoglicemiante.



Fonte: Myint, K. Z., et al (2019) (adaptado).

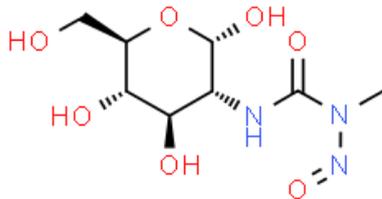
6.10 Considerações

Os estudos pré-clínicos descritos nessa revisão utilizaram em sua maioria modelos animais de roedores com diabetes induzida. Esses modelos utilizaram

principalmente dois tipos de substâncias pra induzir a diabetes: o aloxano e a estreptozotocina.

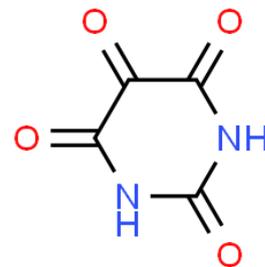
O aloxano, uma citotoxina, destrói, de maneira seletiva, as células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas através da produção de radicais hidróxila, resultando na diminuição da secreção endógena de insulina com conseqüente redução da captação da glicose pelos tecidos periféricos, o que caracteriza hiperglicemia sanguínea (MISRA, 2011). A estreptozotocina (STZ) é um antibiótico produzido pelo fungo *Streptomyces achromogenes* e é comumente utilizada como agente diabetogênico pela sua ação como sequestrador de radicais livres. Quando combinada com uma dieta de alto teor de gordura a STZ pode ser utilizada para induzir DM2. Uma possível maneira de se classificar a diabetes induzida em ratos, diferenciando-a em DM1 ou DM2, seria medir a concentração de cetonas no sangue, como sugerido por Federiuk et al (2003), que destaca que a presença de cetonas na diabetes mellitus tipo 2 é baixa ou ausente, de modo que não há o desenvolvimento de cetose mesmo com semanas ou meses sem utilização de insulina.

Figura 26 – STZ.



Fonte: ChemSpider.com.

Figura 27 – Aloxano.



Fonte: ChemSpider.com.

A diferença entre os modelos humanos e roedores apresenta uma problemática com muitas variáveis e limitações. Furman et al (2020) questiona a capacidade de mimetização do desenvolvimento da diabetes nos modelos de roedores, já que, embora os resultados da destruição de células β gere a mesma deficiência insulínica (via necrótica), a indução de diabetes em roedores ocorre por meio da utilização de medicamentos como STZ e aloxano, enquanto que o desenvolvimento da condição em humanos é geralmente mediado por processos autoimunes, levando em consideração os fatores genéticos e ambientais, o que representa uma diferença no desenvolvimento patofisiológico da doença.

Em teoria o uso de espécies modificadas geneticamente para desenvolver a condição espontaneamente, como os camundongos NOD, poderia apresentar maior validade pro ensaio, embora sua utilização seja de custo elevado e não isenta de problemas. Além disso, em modelos de roedores a intervenção terapêutica ocorre num estágio inicial da doença (antes ou logo após a indução), enquanto que pacientes diabéticos geralmente já possuem a doença estabelecida há algum tempo, o que pode prejudicar compostos cujo mecanismo envolvem efeitos protetores e não atuando diretamente na redução de glicose sanguínea. Há, ainda, evidências da importância da microbiota intestinal humana na mediação de medicamentos antidiabéticos como a metformina, o que, devido a diferença da microbiota entre espécies, não pode ser replicada nos modelos animais.

Outros fatores que podem explicar essas discrepâncias dentre os resultados obtidos em estudos pré-clínicos e clínicos, foram descritos por Furman et al (2020) em sua revisão de plantas com ação hipoglicemiante, sendo os principais: A variação na composição dos produtos vegetais utilizados: a parte da planta utilizada, tipo e processamento do extrato, variações regionais e sazonais, que podem interferir na presença e quantidade dos compostos no produto final; A dose utilizada: as diferenças de metabolismo e farmacocinética entre as espécies que podem levar a uma redução da biodisponibilidade; O efeito da terapia concomitante: medicamentos antidiabéticos utilizados pelos pacientes podem mascarar ou minimizar o efeito dos compostos da planta utilizada no estudo; A duração do tratamento: a maioria dos estudos pré-clínicos em roedores duram uma média de 4 semanas, o que representa boa parte do tempo de vida de um roedor, no entanto a maioria os estudos clínicos tem uma duração de 8 a 12 semanas, e, embora para antidiabéticos tradicionais essa duração é suficiente para obter-se um efeito de redução de glicemia, muitos extratos atuam de forma protetora, prevenindo a perda de massa celular, regenerando e restaurando a ação de células β , o que necessitaria de um tratamento com duração prolongada; Por fim, temos os constituintes do extrato responsáveis pela ação hipoglicemiante: a identificação e determinação do(s) composto(s) ativo(s), bem como seu sinergismo com outros compostos como polifenóis, são elementos que devem ser considerados para analisar os resultados dos estudos. Desse modo, cabe uma investigação mais profunda sobre as substâncias presentes nessas espécies e seus mecanismos de redução da glicose sanguínea, já que, embora os autores apresentem explicações dos possíveis mecanismos, estes não foram totalmente elucidados.

Destaca-se também o fato de boa parte dos ensaios clínicos relatados não utilizavam um grupo controle e randomização dos participantes, utilizando um sistema em que o paciente é o seu próprio controle, o que faz estes estudos não serem considerados de fato experimentais, reduzindo a confiabilidade de seus resultados.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão teve como intuito a procura de evidências da ação hipoglicemiante de plantas nativas brasileiras dentre as espécies presentes na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira. Os resultados demonstraram que, de um número total de 21 espécies nativas do Brasil, apenas 9 apresentam estudos com evidências de ação hipoglicemiante, onde a maioria delas ainda se encontra em estado inicial de pesquisa, obtendo-se, em geral, apenas ensaios pré-clínicos, enquanto que os estudos clínicos ainda são escassos.

As espécies que mais possuem estudos pré-clínicos são a *Passiflora edulis* Sims (Maracujá-azedo), a *Psidium guajava* Linn. (Goiaba) e a *Stevia rebaudiana* Bertoni (Estévia). No caso dos ensaios clínicos, apenas 3 espécies vegetais apresentaram esse tipo de estudo: *Bauhinia forficata* Link (Pata-de-Vaca), *Passiflora edulis* Sims (Maracujá-azedo) e *Stevia rebaudiana* Bertoni (Estévia), obtendo-se resultados por vezes conflitantes, que podem ou não representar fielmente ação dessas plantas medicinais.

Conforme pode ser observado, os mecanismos pelos quais as espécies foram capazes de reduzir a glicemia sanguínea, ainda não estão totalmente explicados, podendo ser resultado de diferentes aspectos isolados ou concomitantes da composição e utilização dessas plantas. Por fim, destaca-se a necessidade de maior produção de estudos com as espécies apresentadas, principalmente de aspecto clínico, para obter-se informações mais precisas sobre efetividade, dose ideal e outros aspectos relevantes.

REFERÊNCIAS

ABDEL-AAL, R. F.; ABDEL-RAHMAN, M. S.; BAYOUMI, S. A.; ALI, L. A. **Effect of stevia aqueous extract on the antidiabetic activity of saxagliptin in diabetic rats.** Journal of Ethnopharmacology 265 (2021) 11318, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874120330701>. Acesso em: 26 de março de 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Plantas Medicinais**, Volume II – Monografias. Brasília, 2019.

AHMAD, U.; AHMAD, R. S. **Anti diabetic property of aqueous extract of Stevia rebaudiana Bertoni leaves in Streptozotocin induced diabetes in albino rats.** BMC Complementary and Alternative Medicine, 18:179, 2018. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-018-2245-2>. Acesso em: 18 de junho de 2022.

AJAMI, M; SEYFI, M; ABDOLLAH, P. H. F; NASERI, P; VELAYATI, A; MAHMOUDNIA, F; ZAHEDI, M; HAJIFARAJI, M. **Effects of stevia on glycemic and lipid profile of type 2 diabetic patients: A randomized controlled trial.** Avicenna J Phytomed, 2020; 10(2): 118-127. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103435/>. Acesso em: 07 de maio de 2022.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Diabetes Care, Volume 33, Supplement 1, January 2010. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S62.full-text.pdf. Acesso em: 07 de maio de 2022.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of Medical Care in Diabetes.** Diabetes Care, Volume 33, Supplement 1, January 2019. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S62.full-text.pdf. Acesso em: 07 de maio de 2022.

ARANDA-GONZÁLEZ, I.; MOGUEL-ORDÓÑEZ, Y.; CHEL-GUERRERO, L.; SEGURA-CAMPOS, M.; BETANCUR-ANCONA, D. **Evaluation of the Antihyperglycemic Effect of Minor Steviol Glycosides in Normoglycemic and Induced-Diabetic Wistar Rats.** J Med Food 1-9. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513814/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

ASLAN, M; ORHAN, N; ORHAN, D. D; ERGUN, F. **Hypoglycemic activity and antioxidant potential of some medicinal plants traditionally used in Turkey for diabetes.** J. Ethnopharmacol., 128:384-9, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100559/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

ASSAEI, Raheleh; MAKARRAM, Pooneh; DASTGHAIB, Sanaz; DARBANDI, Sara; DARBANDI, Massah; ZAL, Fatemeh; AKMALI, Masoumeh; OMRANI, Gholam H. R. **Hypoglycemic Effect of Aquatic Extract of Stevia in Pancreas of Diabetic Rats:**

PPAR γ -dependent Regulation or Antioxidant Potential. Avicenna J Med Biotechnology Vol. 8 (2):65-74, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141265/>. Acesso em: 19 de junho de 2022.

AYOB, Mohd Khan; HAZALI, Norazlanshah; MASRI, Mashita. **Effect of Acute Stevia Consumption on Blood Glucose Response in Healthy Malay Young Adults**, Sains Malaysiana 43 (5):649–654. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/271842614_Effect_of_Acute_Stevia_Consumption_on_Blood_Glucose_Response_in_Healthy_Malay_Young_Adults. Acessado em: 15 de ago. de 2021.

BEIDOKHTI, M. N.; EID, H. M.; VILLAVICENCIO, M. L. S.; JÄGER, A. K.; LOBBENS, E. S.; RASOANAIVO, P. R.; MCNAIR, L. M.; HADDAD, P. S.; STAERK, D. **Evaluation of the antidiabetic potential of Psidium guajava L. (Myrtaceae) using assays for α -glucosidase, α -amylase, muscle glucose uptake, liver glucose production, and triglyceride accumulation in adipocytes.** Journal of Ethnopharmacology 257:112877, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305639/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

BHARATI, D.; RAWAT, S.; SHARMA, P.; SHRIVASTAVA, B. **Comparative evaluation of antidiabetic antihypertensive activity of Cynodon dactylon L. and Phyllanthus niruri L in rats with simultaneous type 2 diabetic and hypertension.** Der Pharmacia Lettre 8(1):255-263, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Deepak-Bharati-2/publication/293821159_Comparative_evaluation_of_antidiabetic_antihypertensive_activity_of_Cynodon_dactylon_L_and_Phyllanthus_niruri_L_in_rats_with_simultaneous_type_2_diabetic_and_hypertension/links/56bc1d5708ae7be8798beac8/Comparative-evaluation-of-antidiabetic-antihypertensive-activity-of-Cynodon-dactylon-L-and-Phyllanthus-niruri-L-in-rats-with-simultaneous-type-2-diabetic-and-hypertension.pdf. Acessado em: 4 de maio de 2022.

BHASKER, S.; MADHAV, H.; CHINNAMMA, M. **Molecular evidence of insulinomimetic property exhibited by steviol and stevioside in diabetes induced L6 and 3T3L1 cells.** Phytomedicine, 22 (11):1037-1044, 2015. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.07.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407946/>. Acesso em 02 de julho de 2022.

BIODIVERSITY4ALL. Disponível em: <https://www.biodiversity4all.org/>. Acesso em: 18 de abril de 2023.

BRAGA, A.; STEIN, A. C.; STOLZ, E. D.; DALLEGRAVE, E.; BUFFON, A.; DO REGO, J. C.; GOSMANN, G.; VIANA, A. F.; RATES, S. M. K. **Repeated administration of an aqueous spray-dried extract of the leaves of Passiflora alata Curtis (Passifloraceae) inhibits body weight gain without altering mice behavior.** Journal of Ethnopharmacology 145(1):59-66, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107823/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

CALIXTO, J.B. **Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents).** Braz J Med Biol Res,

February 2000, Volume 33(2):179-189, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjnbr/a/cdFtQgSkR4tybYxnsLWZ7Nr/?lang=en>. Acesso em: 05 de maio de 2022.

CARRERA-LANESTOSA, A.; MOGUEL-ORDÓNEZ, Y.; SEGURA-CAMPOS, M. **Stevia rebaudiana Bertoni: A Natural Alternative for Treating Diseases Associated with Metabolic Syndrome**. J Med Food 20 (10) 2017, 933–943. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651958/>. Acesso em: 16 de setembro de 2022.

CARRERA-LANESTOSA, A.; ACEVEDO-FERNÁNDEZ, J. J.; SEGURA-CAMPOS, M. R.; VELÁZQUEZ-MARTÍNEZ, R.; MOGUEL-ORDÓNEZ **Efecto antihipertensivo, antihiper glucemiante y antioxidante de los extractos de Stevia rebaudiana Bertoni (variedad criolla INIFAP C01) en ratas Wistar con síndrome metabólico inducido**. Nutr Hosp 37(4):730-741, 2020. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112020000500013. Acesso em: de julho de 2022.

CASTRO, R. M. F. de et al. **Diabetes mellitus e suas complicações - uma revisão sistemática e informativa**. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, 4(1):3349-3391, 2021. DOI 10.34119/bjhrv4n1-263. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/viewFile/24958/19902>. Acesso em: 4 de maio 2022.

CELLI, G. B.; PEREIRA-NETTO, A. B.; BETA, T. **Comparative analysis of total phenolic content, antioxidant activity, and flavonoids profile of fruits from two varieties of Brazilian cherry (Eugenia uniflora L.) throughout the fruit developmental stages**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096399691100007X>. Acesso em: 28 de junho de 2022.

CHANG, J. C.; WU, M. C.; LIU, I. M.; CHENG, J. T. **Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats**. Horm Metab Res 37:610-6, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278783/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

CHAO, I. C.; CHEN, Y.; GAO, M. H.; LIN, L. G.; ZHANG, X. Q.; YE, W. C.; ZHANG, Q. W. **Simultaneous Determination of α -Glucosidase Inhibitory Triterpenoids in Psidium guajava Using HPLC–DAD–ELSD and Pressurized Liquid Extraction**. Molecules 2020, 25(6):1278, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7143969/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

COLOMEU, T. C.; FIGUEIREDO, D.; CAZARIN, C. B. B.; SCHUMACHER, N. S. G.; MARÓSTICA JR., M. R.; MELETTI, L. M. M.; ZOLLNER, R. L. **Antioxidant and anti-diabetic potential of Passiflora alata Curtis aqueous leaves extract in type 1 diabetes mellitus (NOD-mice)**. International Immunopharmacology 18:106–115. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24269180/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

DA CUNHA, A. M.; MENON, S; MENON, R; COUTO, A. G; BÜRGER, C; BIAVATTI, M. W. **Hypoglycemic activity of dried extracts of Bauhinia forficata Link**, Phytomedicine, Vol. 17(1):37-41, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711309001676>. Acessado em: 05 de ago. de 2021.

DA CUNHA, F. A. B.; WACZUK, E. P.; DUARTE, A. E. **Cytotoxic and antioxidative potentials of ethanolic extract of Eugenia uniflora L. (Myrtaceae) leaves on human blood cells**. Biomed. Pharmacother. 84, 614–621, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.089>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27694006/>. Acesso em: 25 de junho de 2022.

DA SILVA, B. Q.; HAHN, S. R. **Uso de Plantas Medicinais por Indivíduos com Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus ou Dislipidemias**. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo Vol. 2(3):36-40, 2011. Disponível em: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/78/78>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

DE ALVARENGA, C. F.; DE LIMA, K. M. N.; MOLLICA, Larissa Rocha; AZEREDO, L. O.; DE CARVALHO, C. **Uso de Plantas Medicinais para o Tratamento do Diabetes Mellitus no Vale do Paraíba-SP**. Revista Ciência e Saúde On-line, 2017;2(2):36-44. Disponível em: <https://revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/view/84>. Acesso em: 07 de maio de 2022.

DE MORAES, E. A.; REMPEL, C.; PÉRICO, E.; STROHSCHOEN, A. A. G. **Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de Bauhinia forficata Link**. Conscientiae saúde Vol.9(4): 569-574, 2010. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/saude/article/view/2307/1844>. Acesso em: 27 de julho de 2022.

DE OLIVEIRA, V. A.; DE OLIVEIRA, V. M. A.; DE OLIVEIRA, T. W. N.; DAMASCENO, A. M. C.; DE SOUSA, C. B.; NOGUEIRA, T. R.; NOGUEIRA, T. A.; TEIXEIRA, S. A.; DA SILVA, A. P.; MEDEIROS, S. R. A.; DE CASTRO E SOUSA, J. M.; SILVA, F. C. C.; RODRIGUES, G. P. **Aspectos atuais sobre a utilização da Phyllanthus niruri (quebra-pedra) no tratamento da litíase renal**. Revista Eletrônica Acervo Saúde/EJCH Vol.11(15). DOI: 10.25248/reas.e1386.2019 Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/336341249_Aspectos_atuais_sobre_a_utilizacao_da_Phyllanthus_niruri_quebra-pedra_no_tratamento_da_litiasi_renal. Acesso em: 10 de julho de 2022

DEGUICHI, Y.; MIYAZAKI, K. **Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of guava leaf extract**. Nutrition & Metabolism 2010, 7:9, 2010. Disponível em: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-7-9>. Acesso em: 26 de março de 2023.

DÍAZ-DE-CERIO, E.; RODRÍGUEZ-NOGALES, A.; ALGIERI, F.; ROMERO, M.; VERARDO, V.; SEGURA-CARRETERO, A.; DUARTE, J.; GALVEZ, J. **The hypoglycemic effects of guava leaf (Psidium guajava L.) extract are associated with improving endothelial dysfunction in mice with diet-induced obesity**. Food

Research International 96 (2017) 64–71, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528109/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B. **Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives.** Pharmacol Res. 2016; 112:4-29. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26812486/>. Acesso em: 19 de abril de 2023.

EL-ABHAR, S. H.; SCHAALAN, M. F. **Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives.** World J Diabetes 2014 April 15; 5(2):176-197. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3990312/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

EL-HADARY, A.; SITOHY, M. **Safely effective hypoglycemic action of stevia and turmeric extracts on diabetic Albino rats.** J Food Biochem. 2021;45:e13549. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161596/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, A. M.; DUMAY, E.; LAZENNEC, F.; MIGUES, I.; HEINZEN, H.; LEMA, P.; LÓPEZ-PEDEMONTE, T.; MEDRANO-FERNANDEZ, A. **Antioxidant, Antidiabetic, and Antiobesity Properties, TC7-Cell Cytotoxicity and Uptake of Achyrocline satureioides (Marcela) Conventional and High Pressure-Assisted Extracts.** Foods, Vol.10 (4):893, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/4/893>. Acesso em: 04 de junho de 2022.

FIDELIS, E. M.; SAVALL, A. S. P.; PEREIRA, F. de O.; QUINES, C. B.; ÁVILA, D. S.; PINTON, S. **Pitanga (Eugenia uniflora L.) as a source of bioactive compounds for health benefits: A review.** Arabian Journal of Chemistry. 2022; 15, 103691; 1878-5352. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535222000077>. Acesso em: 25 de junho de 2022.

FIGUEREDO, C. A. D; GURGEL, I. G. D; GURGEL JUNIOR, G. D. **A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios.** Physis 24(2):381-400, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/fzMtXMF6QwLVHLk8nzdFdM/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 18 de maio de 2022.

FIOCRUZ, **Política Nacional de práticas integrativas e complementares no SUS.** GENIOLE, L. A. I.; KODJAOGLANIAN, V. L.; VIEIRA, C. C. A. (Orgs.). Campo Grande, MS: Ed. UFMS: Fiocruz Unidade Cerrado Pantanal, 2011. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/15618>. Acesso em: 07 de maio de 2022.

FONSECA, A. M. A.; GERALDI, M. V.; MARÓSTICA JR., M. R.; SILVESTRE, A. J. D.; ROCHA, S. M. **Purple passion fruit (Passiflora edulis f. edulis): A comprehensive review on the nutritional value, phytochemical profile and associated health effects.** Food Research International 160:111665. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36076381/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

GALDINO, O. A.; GOMES, I. de S.; DE ALMEIDA JÚNIOR, R. F.; DE CARVALHO, M. I. C. F.; ABREU, J.; URURAHY, M. A. G.; CABRAL, B.; LANGASSNER, S. M. Z.; DE SOUZA, K. S. C.; DE REZENDE, A. A. **The nephroprotective action of *Passiflora edulis* in streptozotocin-induced diabetes.** Scientific Reports (2022) 12(1):17546. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-21826-9>. Acesso em: 19 de abril de 2023.

GAWEL-BEBEN, K.; BUJAK, T.; NIZIOL-LUKASZEWSKA, Z.; ANTOSIEWICZ, B.; JAKUBCZYK, A.; KARAS, M.; RYBCZYNSKA, K. **Stevia Rebaudiana Bert. Leaf Extracts as a Multifunctional Source of Natural Antioxidants.** Molecules 2015, 20, 5468-5486. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826787/>. Acesso em: 21 de setembro de 2022.

GUO, X.; YOSHITOMI, H.; GAO, M.; QIN, L.; DUAN, Y.; SUN, W.; XU, T.; XIE, P.; ZHOU, J.; HUANG, L.; LIU, T. **Guava leaf extracts promote glucose metabolism in SHRSP.Z-Leprfa/lzm rats by improving insulin resistance in skeletal muscle.** BMC Complementary and Alternative Medicine 2013, 13:52. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23452929/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

HE, X.; LUAN, F.; YANG, Y.; WANG, Z.; ZHAO, Z.; FANG, J.; WANG, M.; ZUO, M.; LI, Y. **Passiflora edulis: An Insight Into Current Researches on Phytochemistry and Pharmacology.** Front. Pharmacol. 11:617, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508631/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

HUANG, C. S.; YIN, M. C.; CHIU, L. C. **Antihyperglycemic and antioxidative potential of *Psidium guajava* fruit in streptozotocin-induced diabetic rats.** Food and Chemical Toxicology 49(9):2189-2985, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027869151100247X>. Acesso em: 27 de março de 2023.

INTERNATIONAL DIABETES /FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 10. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2021. Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf. Acesso em: 07 de maio de 2022

JAYACHANDRAN, M.; VINAYAGAM, R.; AMBATI, R. R.; XU, B.; CHUNG, S. S. M. **Guava Leaf Extract Diminishes Hyperglycemia and Oxidative Stress, Prevents β -Cell Death, Inhibits Inflammation, and Regulates NF- κ B Signaling Pathway in STZ Induced Diabetic Rats.** BioMed Research International 2018:4601649, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29670899/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

KANAKASABATHI, D. e GOPALAKRISHNAN, V. K. **Evaluation of Antidiabetic Potential of Aqueous Extract of *Passiflora edulis* Sims on Alloxan Induced Diabetes Mellitus in Wistar Albino Rats.** Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 34(1): 71-177. 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/289813374_Evaluation_of_antidiabetic_potential_of_aqueous_extract_of_Passiflora_edulis_sims_on_alloxan_induced_diabetes_mellitus_in_wistar_albino_rats. Acesso em: 24 de março de 2023.

KANDANDAPANI, S.; BALARAMAN, A. K.; AHAMED, H. N. **Extracts of passion fruit peel and seed of *Passiflora edulis* (Passifloraceae) attenuate oxidative stress in diabetic rats.** Chinese Journal of Natural Medicines 2015, 13(9):0680-0686. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412428/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

KAUT, N. N. do N.; RABELO, A. C. S.; ARAUJO, G. R.; TAYLOR, J. G.; SILVA, M. E.; PEDROSA, M. L.; CHAVES, M. M.; ROSSONI JUNIOR, J. V.; COSTA, D. C. **Baccharis trimera (Carqueja) Improves Metabolic and Redox Status in an Experimental Model of Type 1 Diabetes.** Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, vol. 2018, Article ID 6532637, 12 pages, 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2018/6532637/>. Acesso em: 09 de ago. de 2021.

KAWAKAMI, S.; MORINAGA, M.; TSUKAMOTO-SEN, S.; MORI, S.; MATSUI, Y.; KAWAMA, T. **Constituent Characteristics and Functional Properties of Passion Fruit Seed Extract.** Life (Basel) 2022 12(1):38, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8781723/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

KAZI, S. **Use of traditional plants in diabetes mellitus.** Int J Pharm 4(4):283-9, 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/275274855_USE_OF_TRADITIONAL_PLANTS_IN_DIABETES_MELLITUS_A_REVIEW. Acesso em: 11 de junho de 2022.

KUJUR, R. S.; SINGH, V.; RAM, M.; YADAVA, H. N.; SINGH, K. K.; KUMARI, S.; ROY, B. K. **Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of *Stevia rebaudiana* in alloxan-induced diabetic rats.** Pharmacognosy Research, Vol. 2(4):258-63, 2010. DOI: 10.4103/0974-8490.69128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21808578/>. Acesso em: 02 de julho de 2022.

LESTARI, K.; RIDHO, A.; NURCAYANI, N.; RAMADHANIA, Z. M.; BARLIANA, M. I. ***Stevia rebaudiana* Bertoni Leaves Extract as a Nutraceutical with Hypoglycemic Activity in Diabetic Rats.** Indones Biomed J., Vol. 11(2):182-7, 2019. Disponível em: <https://inabj.org/index.php/ibj/article/view/686>. Acesso em: 04 de junho de 2022.

LI, D.; YANG, S.; DING, H. Y.; CHEN, H. P.; LIU, Y. P.; HU, Y. **Hypoglycemic and Hepatoprotective Effects of Dried and Rice-Fried *Psidium guajava* Leaves in Diabetic Rats.** Evid Based Complement Alternat Med. 2021:3346676, 2021. Disponível em: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8660200/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

LOPES, V. P.; DOS SANTOS JÚNIOR, M. C. S.; SANTOS JÚNIOR, A. de F.; SANTANA A. I. C. **Farmacologia do diabetes mellitus tipo 2: Antidiabéticos orais, insulina e inovações terapêuticas.** Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (4), 69 - 90, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/269911693_FARMACOLOGIA_DO_DIABETES_MELLITUS_TIPO_2_ANTIDIABETICOS_ORAIS_INSULINA_E_INOVACOES_TERAPEUTICAS. Acesso em: 11 de junho de 2022.

LÓPEZ, R. A. da S.; DOS SANTOS, B. C. **Bauhinia forficata Link (Fabaceae)**. Farmacologia. Revista Fitos, Rio de Janeiro, Vol, 9 (3):161-252. 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/15834/2/9.pdf>. Acesso em: 12 de agosto de 2022.

LUO, Y.; PENG, B.; WEI, W.; TIAN, X.; WU, Z. **Antioxidant and Anti-Diabetic Activities of Polysaccharides from Guava Leaves**. Molecules 2019 24(7):1343, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959759/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

MACEDO, J. A. B. **Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores**. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/iciict/17719>. Acesso em: 27 de maio de 2022

MANIKANDAN, R.; ANAND, A. V.; SAMPATHKUMAR, P.; MANOHARAN, N. **Protective effect of Psidium guajava leaf ethanolic extract against streptozotocin-induced diabetes and lipidosis in rats**. Indian Journal of Animal Research 52(8):1198-1205, 2016. Disponível em: <https://arccjournals.com/journal/indian-journal-of-animal-research/B-3337>. Acesso em: 27 de março de 2023.

MARELLA, S.; TOLLAMADUGU, N. V. K. V. P. **Nanotechnological approaches for the development of herbal drugs in treatment of diabetes mellitus – a critical review**. IET Nanobiotechnology 2018 12(5):549-556, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30095411/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

MARTINS, J. D.; MARTINS, R. R.; GUERINO, A. C.; BOAS, G. R. V.; ZILLY, A.; DE ASSIS, I. S. **Efeito protetor da pata-de-vaca (bauhinia forficata) contra diabetes mellitus induzido por aloxano em camundongos swiss**. Pleiade, Foz do Iguaçu, Vol. 13(13): 7-32, 2013. Disponível em: <https://pleiade.uniamerica.br/index.php/pleiade/article/view/211/187>. Acesso em: 17 de abril de 2023.

MATHUR, R.; DUTTA, S.; VELPANDIAN, T.; MATHUR, S. R. **Psidium guajava Linn. leaf extract affects hepatic glucose transporter-2 to attenuate early onset of insulin resistance consequent to high fructose intake: An experimental study**. Pharmacognosy Research 2015 7(2):166-75, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25829790/>. Acesso em: 23 de março de 2023.

MAZUMDAR, S.; AKTER, R.; TALUKDER, D. **Antidiabetic and antidiarrhoeal effects on ethanolic extract of Psidium guajava (L.) Bat. leaves in Wister rats**. Asian Pac J Trop Biomed 2015, 5(1): 10-14, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169115301635>. Acesso em: 27 de março de 2023.

MISRA, H.; SONI, M.; SILAWAT, N.; MEHTA, D.; MEHTA, B.; JAIN, D. **Antidiabetic activity of medium-polar extract from the leaves of Stevia rebaudiana Bert.**

(Bertoni) on alloxan-induced diabetic rats. Journal of Pharmacy and Bio Allied Sciences Vol. 3(2): 242–248, 2011. DOI: 10.4103/0975-7406.80779. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103919/>. Acesso em: 02 de julho de 2022.

MOLEHIN, O. R.; OLOYEDE, O. I.; ADEFEGHA, S. A. 2018. **Streptozotocin- induced diabetes in rats: effects of White Butterfly (Clerodendrum volubile) leaves on blood glucose levels, lipid profile and antioxidant status.** Toxicology Mechanisms and Methods 28(8): 573-586, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29781752/>. Acesso em: 18 de outubro de 2022.

MORESCO, K. S. **Efeitos terapêuticos de Achyrocline satureioides (Lam.): estudos in vivo e in vitro.** Tese de Doutorado, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/175026>. Acesso em: 3 de ago. de 2021.

MÜLLER, U.; STÜBL, F.; SCHWARZINGER, B.; SANDNER, G.; IKEN, M.; HIMMELSBACH, M.; SCHWARZINGER, C.; OLLINGER, N.; STADLBAUER, V.; HÖGLINGER, O.; KÜHNE, T.; LANZERSTORFER, P.; WEGHUBER, J. **In Vitro and In Vivo Inhibition of Intestinal Glucose Transport by Guava (Psidium Guajava) Extracts.** Mol. Nutr. Food Res. 2018, 62(11):e1701012, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688623/>. Acesso em: 27 de março de 2023.

MUNHOZ, C. L. **Efeito das condições de extração sobre o rendimento e características da pectina obtida de diferentes frações de goiaba cv Pedro Sato.** 2008. 57 páginas. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás. Escola de Agronomia e Engenharia de Alimentos, 2008. Disponível em: <https://silo.tips/download/efeito-das-condioes-de-extraao-sobre-o-rendimento-e-caracteristicas-da-pectina-o>. Acesso em: 19 de abril de 2023.

MUSDJA, M. Y.; MAHENDRA, F.; MUSIR, A. **Anti-hyperglycemic effect and glucose tolerance of guajava (Psidium guajava L.) leaf ethanol extract in diabetic rats.** IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 101 (2017) 012006, 2017. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/101/1/012006>. Acesso em: 27 de março de 2023.

OKOLI, C. O.; OBIDIKE, I. C.; EZIKE, A. C.; AKAH, P. A.; SALAWU, O. A. **Studies on the possible mechanisms of antidiabetic activity of extract of aerial parts of Phyllanthus niruri.** Pharmaceutical Biology, 49(3):248-255, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323477/>. Acesso em: 27 de maio de 2022.

OKPASHI, V. E.; BAYIM, B. P. R.; OBI-ABANG, M. **Comparative Effects of Some Medicinal Plants: Anacardium occidentale, Eucalyptus globulus, Psidium guajava, and Xylopia aethiopica Extracts in Alloxan-Induced Diabetic Male Wistar Albino Rats.** Biochemistry Research International Volume 2014:203051, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525518/>. Acesso em: 28 de março de 2023.

OLIVEIRA, A. C. P.; ENDRINGER, D. C.; AMORIM, L. A. S.; BRANDÃO, M. das G. L.; COELHO, M. M. **Effect of the extracts and fractions of *Baccharis trimera* and *Syzygium cumini* on glycaemia of diabetic and non-diabetic mice.** *Journal of Ethnopharmacology* 102(3):465–469, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055289/>. Acesso em: 14 de julho de 2022.

Organização Mundial de Saúde, OMS. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>. Acesso em: 12 de maio de 2022.

PANCHANATHAN, S. e RAJENDRAN, J. **Evidence of Anti-hyperglycemic and Anti-oxidant Effect of *Passiflora edulis flavicarpa* (Sims.) in Streptozotocin Induced Diabetic Rats.** *Not Sci Biol*, 2015, 7(4):383-389. Disponível em: <https://www.notulaebiologicae.ro/index.php/nsb/article/view/9655>. Acesso em: 26 de março de 2023.

PETELIUK, V.; RYBCHUK, I.; BAYLIAK, M.; STOREY, K. B.; LUSHCHAK, O. **Natural sweetener *Stevia rebaudiana*: Functionalities, health benefits and potential risks.** *EXCLI Journal* 2021. 20:1412-1430 – ISSN 1611-2156. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34803554/>. Acesso em: 16 de setembro de 2022.

PINAFO, M. S.; BENEDETTI, P. R.; GAIOTTE, L. B.; COSTA, F. G.; SCHOFFEN, J. P. F.; FERNANDES, G. S. A.; CHUFFA, L. G. A.; SEIVA, F. R. F. **Effects of *Bauhinia forficata* on glycaemia, lipid profile, hepatic glycogen content and oxidative stress in rats exposed to Bisphenol A.** *Toxicology Reports*, 6:244-252, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/188822>. Acesso em: 26 de março de 2023.

POZZOBON, A.; HOERLLE, J.; CARRENO, I.; STROHSCHOEN, A. G.; BOSCO, S. M. D.; REMPEL, C. **Verificação do efeito hipoglicemiante da planta medicinal *Bauhinia forficata* em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2.** *ConScientiae Saúde*, 13(1):69-75. 69, 2014. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/saude/article/view/4626/2670>. Acesso em: 27 de julho de 2022.

RAJU, I. N.; REDDY, K. K.; KUMARI, C. K.; REDDY, E. B.; RAO, S. D.; REDDY, C. D.; WATSON, R. R. **Efficacy of Purple Passion Fruit Peel Extract in Lowering Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetic Subjects.** *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 18(3):183-190. 2013. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2156587213475627>. Acesso em: 24 de março de 2023.

RAJPUT, R. e KUMAR, K. **Protective effect of ethanolic extract of guava leaves (*Psidium guajava* L.) in alloxan-induced diabetic mice.** *Materials Today: Proceedings* 47:437–439. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214785321035458>. Acesso em: 24 de março de 2023.

RANILLA, L. G.; KWON, Y.; APOSTOLIDIS, E.; SHETTY, K. **Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs**

and spices in Latin America. Bioresource Technology 101(12):4676-4689, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185303/>. Acesso em: 09 de julho de 2022.

RANJBAR, T.; NEKOOEIAN, A. A.; TANIDEH, N.; KOOHI-HOSSEINABADI, O.; MASOUMI, S. J.; AMANAT, S.; AZARPIRA, N.; MONABATI, A. **A comparison of the effects of Stevia extract and metformin on metabolic syndrome indices in rats fed with a high-fat, high-sucrose diet.** J Food Biochem. 2020, 44(8):e13242, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32478426/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

RAY, J.; KUMAR, S.; LAOR, D.; SHEREEN, N.; NWAMAGHINNA, F.; THOMSON, A.; PEREZ, J. P.; SONI, L.; MCFARLANE, S. I. **Effects of Stevia Rebaudiana on Glucose Homeostasis, Blood Pressure and Inflammation: A Critical Review of Past and Current Research Evidence.** Int J Clin Res Trials. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32149202/>. Acesso em: 16 de setembro de 2022.

RITU, M.; NANDINI, J. **Nutritional composition of Stevia rebaudiana, a sweet herb, and its hypoglycaemic and hypolipidaemic effect on patients with non-insulin dependent diabetes mellitus.** J Sci Food Agric Vol. 96(12):4231–4234, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781312/>. Acesso em; 04 de julho de 2022.

RODRIGUES, A. G.; DE SIMONI, C.; DOS SANTOS, M. G. **As plantas medicinais e fitoterapia no contexto da atenção básica/Estratégia Saúde da Família.** In: Brasil. Ministério da Saúde (MS). Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf. Acesso em: 12 de maio de 2022.

SALGADO, J. M.; BOMBARDE, T. A. D.; MANSI, D. M.; PIEDADE, S. M. de S.; MELETTI, L. M. M. **Effects of different concentrations of passion fruit peel (Passiflora edulis) on the glicemic control in diabetic rat.** Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas, 30(3):784-789, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cta/a/X3y9pWTNrB4KrnV5zvnt9SL/?lang=en>. Acesso em: 26 de março de 2023.

SALGUEIRO, A. C. F. **Efeitos do chá de Bauhinia forficata (subsp. pruinosa) sobre o dano oxidativo induzido por altas concentrações de glicose em eritrócitos humanos e por estreptozotocina em camundongos.** Disponível em: <https://repositorio.unipampa.edu.br/jspui/handle/rii/512>. Acesso em 26 de março de 2023.

SALGUEIRO, A. C. F.; FOLMER, V.; SILVA, M. P. da; MENDEZ, A. S. L.; ZEMOLIN, A. P. P.; POSSER, T.; FRANCO, J. F.; PUNTEL, R. L.; PUNTEL, G. O. **Effects of Bauhinia forficata Tea on Oxidative Stress and Liver Damage in Diabetic Mice.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity Vol. 2016, Art.ID:8902954, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26839634/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

SALVI, L. C.; BERSCH, B.; REMPEL, C.; STROHSCHOEN, A. A. G. **Percepção de Indivíduos Com Diabetes Mellitus Sobre a Utilização de Plantas Medicinais Hipoglicemiantes.** Revista Contexto & Saúde, [S. l.], Vol. 16(30):55–63, 2016. DOI: 10.21527/2176-7114.2016.30.55-63. Disponível em: <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/4264>. Acesso em: 27 jul. 2021.

SCHUMACHER, N. S. G.; COLOMEU, T. C.; DE FIGUEIREDO, D.; CARVALHO, V. de C.; CAZARIN, C. B. B.; PRADO, M. A.; MELETTI, L. M. M.; ZOLLNER, R. de L. **Identification and Antioxidant Activity of the Extracts of Eugenia uniflora Leaves. Characterization of the Anti-Inflammatory Properties of Aqueous Extract on Diabetes Expression in an Experimental Model of Spontaneous Type 1 Diabetes (NOD Mice).** Antioxidants 4:662-680, 2015. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/4/4/662>. Acesso em: 27 de junho de 2022.

SHIVANNA, N.; NAIKA, M.; KHANUM, F.; KAUL, V. K. **Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of Stevia rebaudiana.** Journal of Diabetes and its Complications, Vol. 27(2):103-113, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872712002802>. Acesso em: 23 de jun. de 2021.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** Porto Alegre: Editora da UFRGS: Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. 1104p. 6.ed.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Porto Alegre: Artmed, 2017, 486 p.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE A BIODIVERSIDADE BRASILEIRA. **Catálogo Taxonômico da Fauna do Brasil e Lista da Flora do Brasil 2020.** Disponível em: <https://ala-bie.sibbr.gov.br/ala-bie/species/371190>. Acesso em: 18 de abril de 2023.

SOBEH, M.; EL-RAEY, M.; REZQ, S.; ABDELFATTAH, M. A. O.; PETRUK, G.; OSMAN, S.; EL-SHAZLY, A. M.; EL-BESHBISHY, H. A.; MAHMOUD, M. F.; WINK, M. **Chemical profiling of secondary metabolites of Eugenia uniflora and their antioxidant, anti-inflammatory, pain killing and anti-diabetic activities: A comprehensive approach.** Journal of Ethnopharmacology, Volume 240, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111939>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874119313078>. Acesso em: 21 de jul. de 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes.** São Paulo: AC Farmacêutica, 2014. Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2014-05/diretrizes-sbd-2014.pdf>. Acesso em: 07 ago. de 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (Brasil). **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes**. Clannad, [s. l.], 6 maio 2022. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 6 maio 2022.

THE BRAZILIAN PLANTFINDER. Rewild Brazil. Disponível em: <https://www.rewild-brazil.org/>. Acesso em: 18 de abril de 2023.

TOLOZA-ZAMBRANO, P.; AVELLO, M.; FERNÁNDEZ, P. **Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de Bauhinia forficata subsp. pruinosa y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos**. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat, 14(1):21-32, 2015. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/856/85632845003.pdf>. Acesso em: 09 de ago. de 2021.

TONELLI, C. A. **Avaliação da eficácia clínica de cápsulas contendo extrato padronizado de Bauhinia forficata Link (pata-de-vaca) em pacientes diabéticos**. 2019. 58 p. Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2019. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/7074/1/Carlos%20Andre%20Tonelli.pdf>. Acesso em: 08 de ago. de 2021.

UCHIDA-MARUKI, H.; INAGAKI, H.; ITO, R.; KURITA, K.; SAI, M.; ITO, T. **Piceatannol Lowers the Blood Glucose Level in Diabetic Mice**. Biol. Pharm. Bull. 38(4):629–633, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25832644/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

UUH-NARVAEZ, J. J.; NEGRETE-LEÓN, E.; ACEVEDO-FERNÁNDEZ, J. J.; SEGURA-CAMPOS, M R. **Antihyperglycemic and hypoglycemic activity of Mayan plant foods in rodent models**. J Sci Food Agric 2021, 101(10):4193–4200, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420740/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

VIEIRA, L G. **O uso de fitoterápicos e plantas medicinais por pacientes diabéticos**. 2017. 68 f., il. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) — Universidade de Brasília, Brasília, 2017. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/17579>. Acesso em: 10 de junho de 2022.

VINHOLES, J.; LEMOS, G.; BARBIERI, R. L.; FRANZON, R. C.; VIZZOTTO, M. **In vitro assessment of the antihyperglycemic and antioxidant properties of araçá, butiá and pitanga**. Food Bioscience, 2017, Volume 19: 92-100. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212429217300019>. Acesso em: 28 de junho de 2022.

YIKNA, B. B. e YEHUALASHET, A. S. **Medicinal Plant Extracts Evaluated In Vitro and In Vivo for Antidiabetic Activities in Ethiopia: Bases for Future Clinical Trials and Related Investigations**. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2021, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34527069/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

ZHANG, Y.; LIU, D. **Flavonol kaempferol improves chronic hyperglycemia-impaired pancreatic beta-cell viability and insulin secretory function.** *European Journal of Pharmacology* 670:325–332, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21914439/>. Acesso em: 26 de março de 2023.

ZHU, X.; OUYANG, W.; LAN, Y.; XIAO, H.; TANG, L.; LIU, G.; FENG, K.; ZHANG, L.; SONG, M.; CAO, Y. **Anti-hyperglycemic and liver protective effects of flavonoids from *Psidium guajava* L. (guava) leaf in diabetic mice.** *Food Bioscience* (2020) 35:100574, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212429219302007>. Acesso em: 28 de março de 2023.

ZOMER, A. P. L.; RODRIGUES, C. A.; MALDANER, L. **Piceatannol: um estilbeno natural com um espectro amplo de atividades biológicas.** *Research, Society and Development* 11(9) e49211932221, 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/362054473_Piceatannol_um_estilbeno_natural_com_um_espectro_amplo_de_atividades_biologicas. Acesso em: 18 de abril de 2023.