



**INSTITUTO
FEDERAL**
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Realengo
Graduação em Farmácia

Bianca do Nascimento Rossato

Espécies vegetais com potencial
terapêutico para o diabetes

Rio de Janeiro
2021

BIANCA DO NASCIMENTO ROSSATO

**ESPÉCIES VEGETAIS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO PARA
O DIABETES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Mariana Martins
Gomes Pinheiro.

Rio de Janeiro
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Karina Barbosa dos Santos

Bibliotecária - CRB 7 n° 6212

R827

Rossato, Bianca do Nascimento

Espécies vegetais com potencial terapêutico para o diabetes / Bianca do Nascimento Rossato, 2021.

85f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2021.

Orientador(a): Prof^a Mariana Martins Gomes Pinheiro

1. Diabetes mellitus. 2. Fitoterapia. 3. Plantas medicinais. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Pinheiro, Mariana Martins Gomes. III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

BIANCA DO NASCIMENTO ROSSATO

ESPÉCIES VEGETAIS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO PARA O DIABETES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal
do Rio de Janeiro como requisito
parcial para a obtenção do grau
de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 11/10/2021.

Banca Examinadora



Profª Drª Mariana Martins Gomes Pinheiro - (Orientadora - IFRJ/ *Campus* Realengo)



Profª Drª Aline Damico de Azevedo - (Membro Interno - IFRJ/ *Campus* Realengo)



Profª Drº Murilo Marinho de Castro Lima - (Membro Interno - IFRJ/ *Campus* Realengo)



Profª Drª Ana Ferreira Ribeiro - (Suplente - Membro Interno - IFRJ/ *Campus* Realengo)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus por ter me abençoado com essa oportunidade e ter me dado forças durante toda essa caminhada.

Agradeço a minha família que é minha base. Aos meus pais, Omar e Maria de Lourdes, sem vocês nada disso seria possível. Vocês sempre foram essenciais na minha vida. Obrigada por todo amor, conselhos, ensinamentos e incentivos que deram durante toda minha vida. A minha irmã Bruna, agradeço pelo amor, apoio e incentivo. Aos três, obrigada por tanto! Eu amo vocês.

As minhas tias Rosângela e Rosemeire e a minha avó Edyr, obrigada por todo o apoio que me deram e por torcerem sempre pelo meu sucesso.

Aos meus amigos do IFRJ, Thiago, Claudiana, Matheus e Gabriella, agradeço pelos momentos de descontração, de desabafos e por toda ajuda durante o caminho que percorremos juntos.

À minha orientadora Mariana agradeço por ter aceitado me orientar nesse trabalho, pelos ensinamentos, conselhos, empatia e paciência. Obrigada.

Aos professores do IFRJ, agradeço pelos ensinamentos transmitidos durante todo o curso.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma com a minha caminhada e torceram pelo meu sucesso.

ROSSATO, Bianca do Nascimento. *Espécies vegetais com potencial terapêutico para o diabetes*. 85 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

RESUMO

O diabetes é uma doença crônica de crescente incidência caracterizada pela hiperglicemia, que é um dos principais fatores para o surgimento de complicações nos pacientes diabéticos. As complicações geradas pela doença acarretam grandes custos. Portanto, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas mais acessíveis e menos onerosas para a população são importantes. Muitas plantas medicinais vêm sendo utilizadas pela população brasileira e sendo alvo de pesquisas para a confirmação de suas ações farmacológicas para que no futuro possam ser utilizadas na terapia do diabetes mellitus. Neste contexto, esse trabalho teve por objetivo realizar uma revisão da literatura científica das espécies vegetais com potencial terapêutico para o diabetes mais citadas na literatura através da consulta de artigos científicos obtidos por meio das bases de dados Lilacs, Scielo, PubMed e Google acadêmico. A partir da busca bibliográfica e da leitura dos artigos relevantes e relacionados aos objetivos da pesquisa foram elencadas as espécies vegetais *Momordica charantia* L. (Melão de São Caetano), *Bauhinia forficata* Link. (Pata de vaca) e *Syzygium cumini* L. (Jambolão), com 23, 19 e 18 citações, respectivamente. As três espécies vegetais foram descritas neste trabalho quanto ao seu potencial terapêutico para o diabetes, os constituintes químicos presentes e os possíveis mecanismos de ação responsáveis e correlacionados a ação hipoglicemiante. Além disso, enfatizar a importância da atenção farmacêutica no uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, evitando efeitos adversos e complicações ao paciente diabético de modo a garantir uma melhor qualidade de vida. Os resultados obtidos nesse trabalho, demonstraram ser fundamental o desenvolvimento de pesquisas científicas com plantas medicinais de potencial terapêutico no diabetes, comprovando suas atividades biológicas, eficácia e margem de segurança, possibilitando o planejamento estratégico de novos medicamentos fitoterápicos mais acessíveis, eficazes e seguros para os pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Fitoterapia. Plantas medicinais.

ROSSATO, Bianca do Nascimento *Plant species with therapeutic potential for diabetes*. 85 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

ABSTRACT

Diabetes is a chronic disease of increasing incidence characterized by hyperglycemia, which is one of the main factors for the onset of complications in diabetic patients. The complications generated by the disease are very costly. Therefore, the development of new therapeutic approaches that are more accessible and less costly to the population are important. Many medicinal plants have been used by the Brazilian population and are the target of researches to confirm their pharmacological actions so that in the future they can be used in the therapy of diabetes mellitus. In this context, this work aimed to conduct a review of scientific literature of plant species with therapeutic potential for diabetes most often cited in the literature by consulting scientific articles obtained through the Lilacs, Scielo, PubMed, and Google academic databases. From the literature search and the reading of relevant articles related to the research objectives, the plant species *Momordica charantia* L. (Melão de São Caetano), *Bauhinia forficata* Link. (Pata de vaca) and *Syzygium cumini* L. (Jambolão), with 23, 19 and 18 citations, respectively. The three plant species were described in this work regarding their therapeutic potential for diabetes, the chemical constituents present, and the possible mechanisms of action responsible for and correlated to the hypoglycemic action. In addition, to emphasize the importance of pharmaceutical care in the rational use of medicinal plants and herbal medicines, avoiding adverse effects and complications to the diabetic patient in order to ensure a better quality of life. The results obtained in this work demonstrated that it is essential to develop scientific research with medicinal plants with therapeutic potential in diabetes, proving their biological activities, efficacy, and safety margin, enabling the strategic planning of new phytotherapeutic drugs that are more accessible, effective, and safe for diabetic patients.

Keywords: Diabetes mellitus. Phytotherapy. Medicinal Plants.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C	Antes de Cristo
ALP	Fosfatase alcalina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
Células β	Células beta
d.C	Depois de Cristo
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMAPP	Dimetilalil difosfato
DMG	Diabetes mellitus gestacional
GOT	Aspartato aminotransferase
GPT	Alanina aminotransferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL-C	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
IFAV	Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal
IPP	Isopentenil difosfato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAL	Fenilalanina amônia liase
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PRMs	Problemas relacionados aos medicamentos
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RENAFITO	Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SNC	Sistema Nervoso Central
STZ	Estreptozotocina
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERAPIA	8
1.1.1	Contexto Histórico	8
1.1.2	Plantas medicinais e Fitoterapia no Brasil	11
1.1.3	Metabolismo vegetal	15
1.1.4	Mercado fitoterápico	24
1.2	DIABETES	26
1.2.1	Diabetes	26
1.2.2	Epidemiologia	27
1.2.3	Classificação	29
1.2.4	Diagnóstico	33
1.3	TRATAMENTO DO DIABETES	34
1.3.1	Tratamento convencional	34
1.3.2	O uso de espécies vegetais no tratamento do diabetes	37
1.4	OBJETIVOS	39
1.4.1	Objetivo geral	39
1.4.2	Objetivos específicos	40
1.5	METODOLOGIA	40
2	DESENVOLVIMENTO	41
2.1	RESULTADO E DISCUSSÃO	41
2.1.1	<i>Momordica charantia</i> L.	43
2.1.2	<i>Bauhinia forficata</i> Link	49
2.1.3	<i>Syzygium cumini</i> L.	56
2.1.4	Papel do farmacêutico no cuidado ao paciente diabético e no uso de plantas medicinais e fitoterápicos	62
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64

REFERÊNCIAS.....	67
------------------	----

1 INTRODUÇÃO

1.1 PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERAPIA

1.1.1 Contexto Histórico

O uso de espécies vegetais para o tratamento e cura de doenças é uma prática utilizada pela humanidade a milhares de anos. Existem diversas evidências que apontam as plantas como a forma mais antiga e difundida de resolução de males, pois o homem primitivo dependia sobretudo da natureza para sobreviver e utilizou, principalmente, as plantas para curar-se (ALMEIDA, 2011; HALBERSTEIN, 2005).

Existem evidências arqueológicas que retratam o uso regular de espécies vegetais pelas civilizações em tempos pré-históricos. De acordo com registros fósseis, as plantas são usadas pelo ser humano há cerca de 60.000 anos atrás (FABRICANT; FARNSWORT, 2001; HALBERSTEIN, 2005).

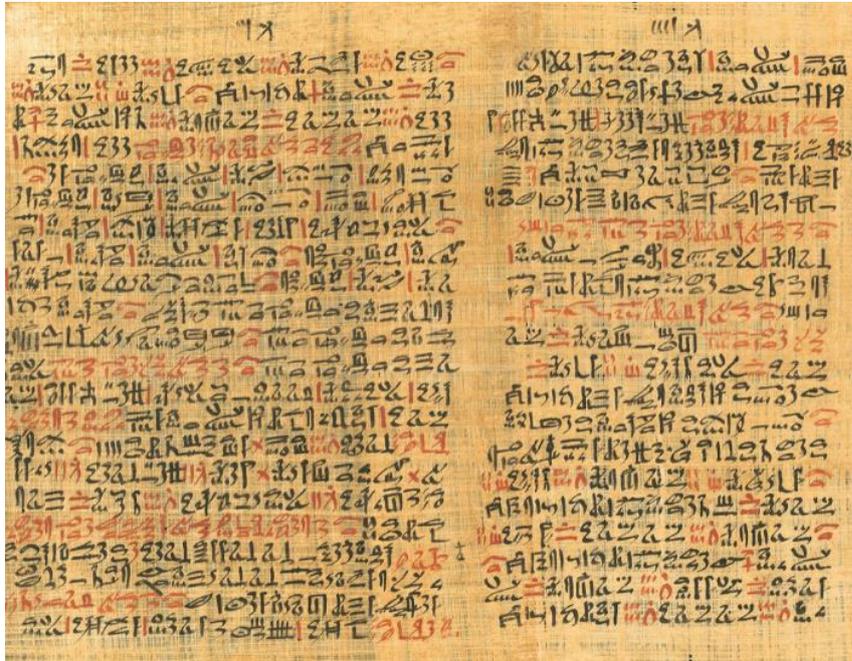
Os primeiros registros escritos em tábuas de argila, segundo Gurib-Fakim (2006), são da Mesopotâmia, de aproximadamente 2600 antes de cristo (a.C). As espécies relatadas nesses registros eram óleos de *Cedrus sp.*, *Cupressus sempervirens* L., *Glycyrrhiza glabra* L., espécies de *Commiphora* e *Papaver somniferum*. Além disso, Saad e colaboradores (2018) afirmam que também foram encontrados no Egito, China e Índia, por pesquisadores, relatos escritos sobre o uso de plantas que tinham como data milhares de anos a.C.

No primeiro século depois de cristo (d.C), foi publicada por Dioscórides, médico do Exército romano, uma obra chamada Matéria Médica, que reunia ao todo 24 livros, onde ele descrevia espécies vegetais, apontando sua origem, características e uso terapêutico, resultado de um estudo realizado pelo mesmo durante suas viagens durante sua passagem pelo Exército. Essa obra possuía mais de 600 espécies vegetais (HALBERSTEIN, 2005; SAAD *et al.*, 2018).

Já no final do século XIX, no Egito, um egiptólogo alemão chamado Georg Ebers descobriu um papiro com cerca de 1.500 anos a.C, que apresentava a descrição de plantas com suas respectivas finalidades, além de procedimentos médicos. O papiro continha aproximadamente 700 plantas, muitas das quais ainda hoje são utilizadas e estão presentes em farmacopeias ocidentais, como o *Ricinus*

communis L., *Mentha spicata* e *Salvia rosmarinus*. Esse documento ficou conhecido como Papiro de Ebers, demonstrado na Figura 1 (SAAD *et al.*, 2018).

Figura 1 – Fragmento do Papiro de Ebers.



Fonte: ANSEDE, 2021.

No Brasil, a utilização de plantas teve grande influência das culturas indígenas, africanas e europeias, gerando um amplo conhecimento popular, transmitido de geração a geração (ESTEVEZ *et al.*, 2020; MACEDO; FERREIRA, 2004).

Assim, durante toda a história da humanidade, a utilização de espécies vegetais se propagou para todos os continentes, espalhando novas descobertas e conhecimento, chegando até os dias atuais (HALBERSTEIN, 2005).

Sendo assim, o uso das plantas pelas populações com finalidades terapêuticas contribuiu ao longo dos anos para o desenvolvimento de vários fármacos, que ainda são amplamente utilizados até os dias atuais. Atualmente, muitos dos medicamentos à disposição para o tratamento de diversas doenças foram obtidos direta ou indiretamente de fontes naturais. Em 2003, estimava-se que cerca de 40% dos medicamentos disponíveis eram desenvolvidos a partir de produtos naturais, sendo 25% a partir de plantas (CALIXTO *et al.*, 2001; CALIXTO, 2003; CECHINEL FILHO; YUNES, 1997).

Um dos fármacos atualmente existente na terapêutica que foi desenvolvido a partir de espécies vegetais é a morfina, isolada da *Papaver somniferum* L., conhecida popularmente como papoula, em 1804 pelo farmacêutico alemão Friedrich Wilhelm Adam (Figura 2) (BARREIRO; BOLZANI, 2009; CALIXTO et al., 2001).

Figura 2- *Papaver somniferum* L.



Fonte: AMBER, 2019; MATYSZAK, 2019.

Outra espécie vegetal que pode ser citada é a *Salix alba* L., conhecida como salgueiro, utilizada pelo homem há milhares de anos para aliviar febre e dor. A salicina, em 1838, foi isolada das cascas do salgueiro, sendo em 1860 sintetizado o ácido salicílico. Porém, somente em 1899 que Felix Hoffmann sintetizou o ácido acetilsalicílico, conhecido como aspirina. Há ainda os digitálicos, como a digoxina, que são extraídos da *Digitalis purpurea* L. e são usados no tratamento de doenças cardíacas (BARREIRO; BOLZANI, 2009; CALIXTO et al., 2001).

Assim, muitas espécies vegetais foram utilizadas para produção de inúmeros medicamentos contemporâneos. Porém, a maioria das plantas existentes no planeta são desconhecidas sob o ponto de vista científico. De 250 a 500 mil espécies, apenas aproximadamente 5% são estudadas fitoquimicamente e uma porcentagem ainda menor foram avaliadas sob os aspectos biológicos (BARREIRO; BOLZANI, 2009; CECHINEL FILHO; YUNES, 1997).

Tem sido observado nos últimos anos, um aumento nas pesquisas com espécies vegetais, onde muitas delas tiveram suas ações farmacológicas comprovadas através de testes em animais quando suas ações só eram conhecidas empiricamente. Muitas delas apresentam grandes potenciais de futuramente virem a

ser aproveitadas como agentes medicinais (CECHINEL FILHO; YUNES, 1997; SILVA; CECHINEL FILHO, 2002). Sendo, portanto, de suma importância a avaliação do potencial terapêutico das espécies vegetais.

1.1.2 Plantas medicinais e Fitoterapia no Brasil

O uso de plantas medicinais está ligado a cultura popular onde são utilizadas para diferentes finalidades terapêuticas sendo transmitida de geração para geração, gerando um grande conhecimento na população (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA, 2012; FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014; MACEDO; FERREIRA, 2004).

A utilização de plantas medicinais era frequentemente consumida no Brasil até o início do século XX, motivada pelas diferentes etnias imigrantes, assim como, pela utilização por parte dos povos nativos do país. Contudo, a partir da década de 40, essa prática diminuiu e a alopatia ganhou seu espaço no mercado farmacêutico, em razão do desenvolvimento das indústrias farmacêuticas e dos avanços obtidos pela síntese química de fármacos. Foi na década de 60, que o interesse pelos produtos naturais retornou por parte da sociedade, principalmente pelos derivados de plantas (ESTEVEZ *et al.*, 2020).

Com isso, no final da década de 1970, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou o Programa de Medicina Tradicional que recomendou aos países o desenvolvimento de políticas públicas que facilitassem a integração da medicina tradicional e da medicina complementar alternativa em seus sistemas nacionais de atenção à saúde, assim como promover o uso racional dessa integração. Em 1978, a OMS promoveu a Conferência Internacional sobre Atenção Primária em Saúde em Alma-Ata recomendando aos países a formulação de políticas e regulamentações relacionadas à utilização de medicamentos tradicionais de eficácia comprovada, considerando que 80% da população mundial utilizam práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e desse total 85% utilizam plantas ou preparações delas nos cuidados básicos de saúde (BRASIL, 2006, 2015).

Em 1987, a Assembleia Mundial de Saúde, reforçou as recomendações feitas em Alma-Ata, incentivando os países a iniciarem programas relacionados à identificação, avaliação, preparo, cultivo e conservação de plantas usadas em medicina tradicional, além de assegurar a qualidade dos fármacos derivados de

medicamentos tradicionais extraídos de plantas, através das boas práticas de fabricação (BPF). A OMS, em 1991, voltou a reforçar a importância da contribuição da medicina tradicional, principalmente para as populações que possuem pouco acesso aos sistemas de saúde (BRASIL, 2006).

No Brasil, o primeiro ato normativo referente a plantas medicinais foi a publicação da Farmacopeia Brasileira, segundo Barreto (2011), que continha aproximadamente 300 espécies botânicas de origem nacional e estrangeira.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) trouxe a diferenciação entre plantas medicinais e fitoterápico.

Segundo a ANVISA na RDC nº 14/2013 (p. 2), plantas medicinais é toda “espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos”. Já fitoterápico segundo a ANVISA na RDC nº 26/2014 é o:

Produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal (ANVISA, 2014a, p. 3).

Segundo a ANVISA na RDC nº14/2010:

São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Os medicamentos fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais (ANVISA, 2010, p. 1).

Goneli e colaboradores (2014, p.2) afirmam que:

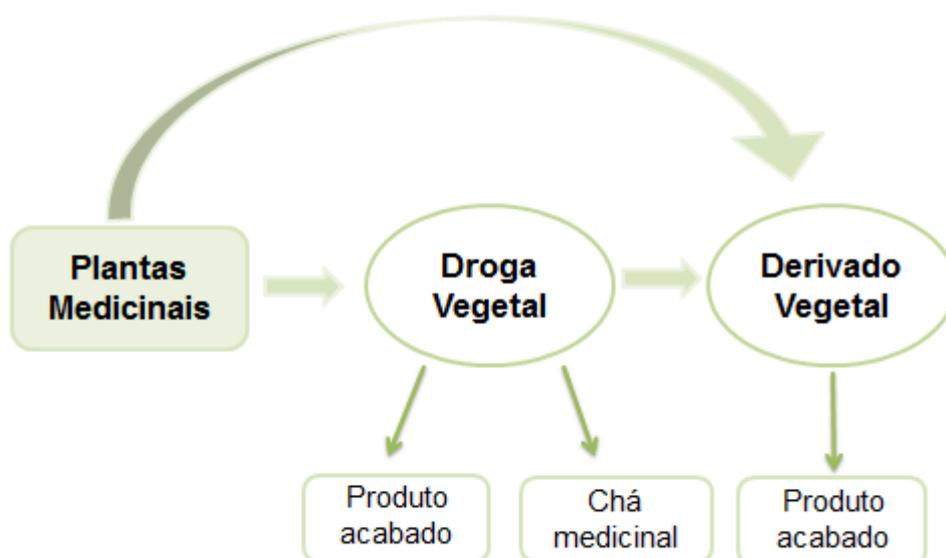
A produção de fitoterápicos a partir de plantas medicinais requer, necessariamente, estudos prévios relativos a aspectos botânicos, agrônômicos, fitoquímicos, farmacológicos, toxicológicos, de desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas.

Um fitoterápico pode ter como Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV) uma droga vegetal ou um derivado vegetal. Droga vegetal são as plantas medicinais,

ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após os processos de coleta, estabilização e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. Já o derivado vegetal é o produto da extração das plantas medicinais frescas ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, entre outros (ANVISA, 2014b).

Enquanto a droga vegetal sempre é obtida a partir das plantas medicinais, o derivado vegetal pode ser oriundo diretamente das plantas medicinais ou da droga vegetal. A droga vegetal, sendo o ativo na formulação, pode ser comercializada dessa forma, sem processamento adicional, como o chá medicinal para uso em preparações extemporâneas ou pode ser comercializada em outras formas farmacêuticas, como cápsulas, por exemplo. Chá medicinal é a droga vegetal com fins medicinais preparado por meio de infusão, quando há o despejo de água potável fervente sobre a droga vegetal, seguido do abafamento do recipiente por um período determinado; de decocção, que é a ebulição da droga vegetal em água potável por tempo determinado; de maceração, quando há o contato da droga vegetal com água potável, a temperatura ambiente, por tempo determinado, específico para cada droga vegetal. Quando o derivado é o IFAV na formulação, pode estar associado ou não a excipientes e é administrado em diferentes formas farmacêuticas. A Figura 3 representa de forma esquemática as possibilidades de utilização do IFAV (ANVISA, 2014b):

Figura 3 – Esquema dos IFAV dos fitoterápicos.



Fonte: Adaptado de ANVISA, 2014b.

Em 2006, duas políticas que dizem respeito a Plantas Medicinais e Fitoterápicos foram publicadas no Brasil: A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC). A PNPMF tem como objetivo garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo, assim, o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional. Já a PNPIC tem como objetivo a inclusão das plantas medicinais e fitoterapia na prevenção, promoção e recuperação da saúde no SUS. As duas políticas apresentam em suas diretrizes o incentivo à pesquisa e desenvolvimento em relação ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos, priorizando a biodiversidade do país. Além disso, estimulam a adoção das plantas medicinais e da fitoterapia nos programas de saúde pública (BRASIL, 2006; BRASIL, 2015; FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014).

Um dos avanços dessas duas políticas foi a criação, em 2008, da Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (RENAFITO) e a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), em 2009. A RENAFITO contempla as plantas com suas indicações validadas, enquanto a RENISUS abrange as plantas de uso medicinal popular e que necessitam de maiores investigações científicas para comprovar sua eficácia. As plantas presentes no RENISUS são escolhidas a partir de um levantamento com a população usuária de fitoterápicos, sendo priorizada a inclusão de plantas nativas que apresentam potencial para boas condições de cultivo no país com o objetivo de combater as doenças prevalentes na população (LEITE; CAMARGOS; CASTILHO, 2021).

Outro avanço importante, segundo Santos e colaboradores (2011), foi a criação do programa Farmácia Viva. O programa foi idealizado pelo professor farmacêutico Francisco José de Abreu Matos da Universidade Federal do Ceará, que estudou por mais de 50 anos plantas medicinais, formando uma vasta literatura científica sobre estas plantas e seus usos. Suas ações vão desde o cultivo, coleta, processamento, armazenamento, manipulação e dispensação das preparações, além de ser responsável pela elaboração de programas e materiais de educação em saúde com plantas medicinais e fitoterápicos. O programa se tornou referência e modelo para todo o país, ampliando sua ação para outros estados (LEITE; CAMARGOS; CASTILHO, 2021).

Leite, Camargos e Castilho (2021) apontam que a Portaria nº 533/2012 do Ministério da Saúde que define os medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) inclui doze medicamentos fitoterápicos, constituindo um importante avanço, que permanecem ainda na versão mais recente da RENAME (2020). Além disso, destacam-se as publicações do Memento Fitoterápico, um guia de prescrição de fitoterápicos que orienta a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicas e possibilita o seu uso racional e a publicação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, que define as normas e formas padronizadas de manipulação dos fitoterápicos, que contribuem com os serviços de Fitoterapia e Farmácias Vivas no país (ANVISA, 2011; MACHADO; VARGAS, 2018).

1.1.3 Metabolismo vegetal

Uma das características do ser vivo é a capacidade de realizar atividade metabólica. Metabolismo é o conjunto de reações químicas que ocorrem continuamente em cada célula, sendo os compostos químicos formados chamados de metabólitos (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017; SIMÕES *et al.*, 2017).

A presença de enzimas específicas garante certa direção a essas reações, estabelecendo rotas metabólicas. As reações enzimáticas envolvidas são denominadas anabólicas, catabólicas ou de biotransformação e visam o aproveitamento de nutrientes para atender as exigências fundamentais da célula, como energia (derivada de ATP), poder redutor (NADPH) e biossíntese das substâncias essenciais à sua sobrevivência (SIMÕES *et al.*, 2017).

O metabolismo primário está envolvido na manutenção da vida e à reprodução das espécies, ou seja, inclui processos e compostos importantes para o crescimento e desenvolvimento da espécie vegetal, tais como proteínas, lipídeos, carboidratos e ácidos nucleicos. Os produtos do metabolismo primário chamados de metabólitos primários estão presentes em todas as espécies vegetais e possuem grande produção em uma célula, sendo considerado essencial para as plantas (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017; SCARAVELLI, 2018; SIMÕES *et al.*, 2017).

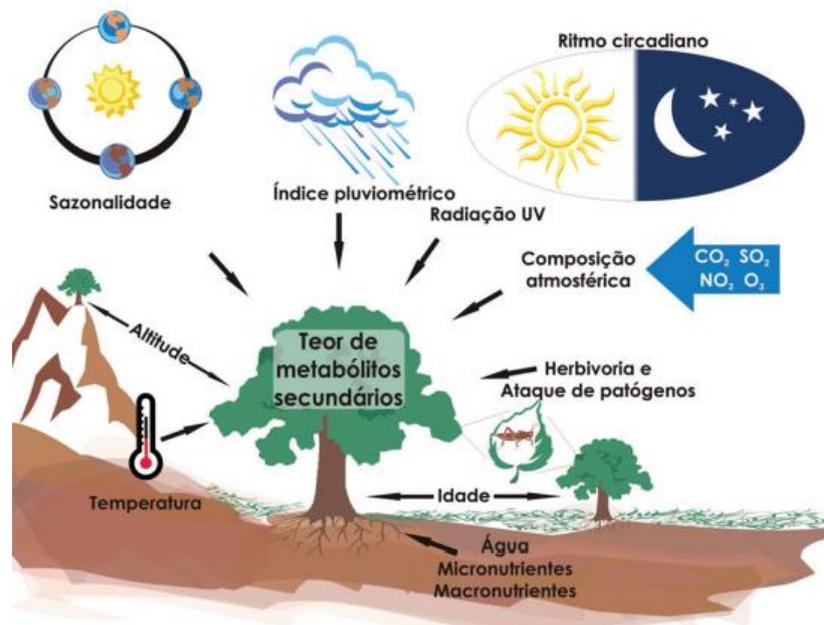
O metabolismo secundário, contudo, é considerado não essencial para as espécies vegetais. Os produtos do metabolismo primário, à custa de energia, são responsáveis por produzir metabólitos secundários. Estes não possuem função

direta no desenvolvimento e crescimento das plantas, mas auxiliam na adaptação vegetal às condições ambientais em que vivem, garantindo maior sobrevivência e perpetuação da espécie. Os metabólitos secundários gerados apresentam baixas concentrações e complexa estrutura, além de não possuírem distribuição universal, pois não são necessários a todas as plantas (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017; SIMÕES *et al.*, 2017; SOUSA; SOUSA, 2017).

Os metabólitos secundários possuem importantes funções ecológicas para as plantas, como a proteção contra herbívoros e microrganismos, proteção contra raios ultravioleta (UV), atração de animais polinizadores e dispersores de sementes através do odor, cor ou sabor, atuação na competição planta-planta e na simbiose planta-microrganismos (SIMÕES *et al.*, 2017; TAIZ; ZEIGER, 2013).

Gobbo-Neto e Lopes (2007) afirmam que a síntese de metabólitos secundários está sujeita à influência de diferentes fatores, como sazonalidade, índice pluviométrico, radiação UV, temperatura, entre outros, como demonstrados na Figura 4. Esses fatores podem influenciar na qualidade, teor e, por consequência, na atividade terapêutica de plantas medicinais e fitoterápicos.

Figura 4 – Fatores que influenciam na síntese de metabólitos.

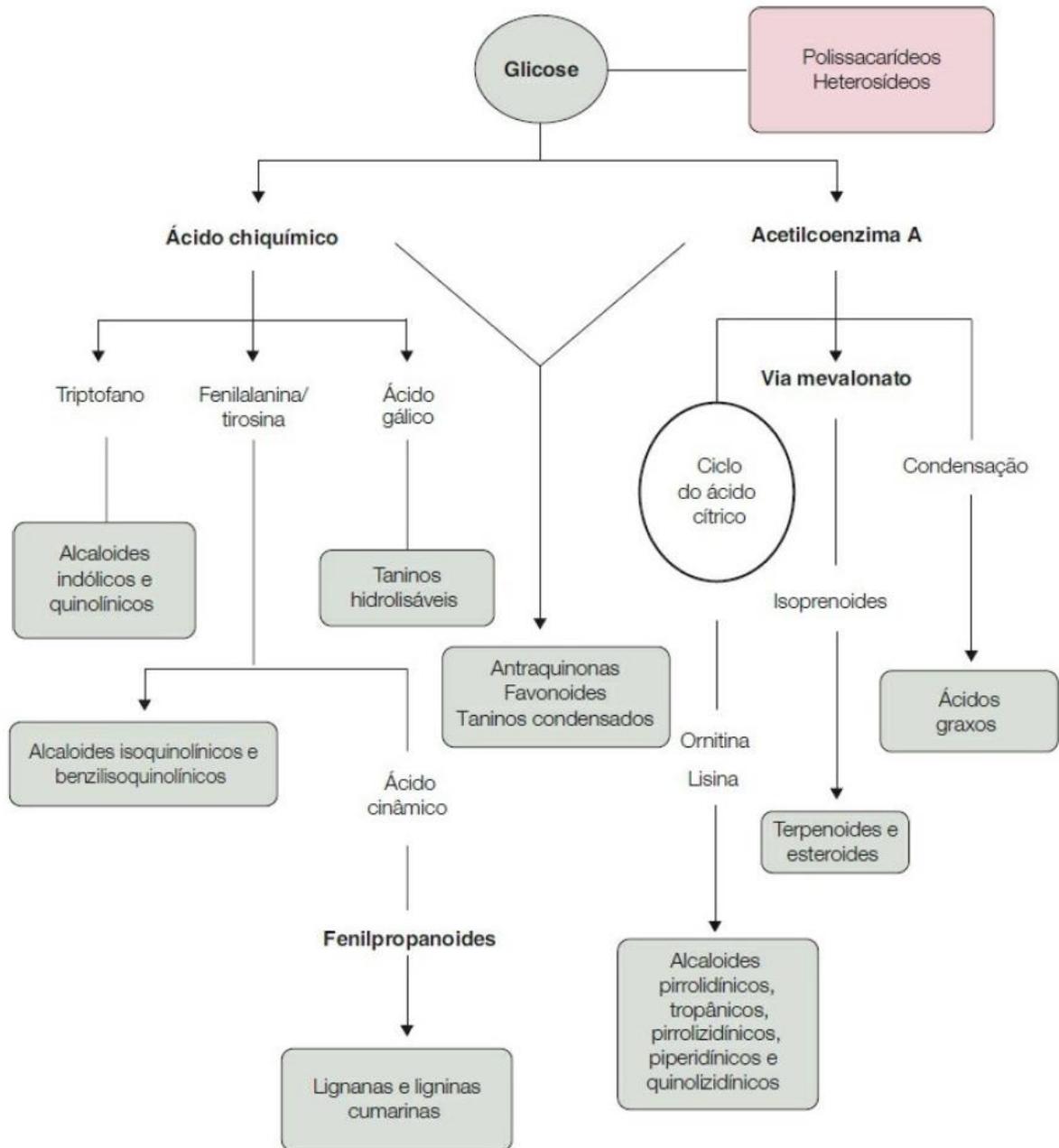


Fonte: GOBBO-NETO; LOPES, 2007.

A síntese dos metabólitos secundários pode ser resumida a partir do metabolismo da glicose, via chiquimato, acetato e mevalonato, como representados

na Figura 5. O ácido chiquímico é produzido a partir de uma combinação de fosfoenolpiruvato e eritrose 4-fosfato, acetil-CoA é formado por descarboxilação oxidativa do ácido pirúvico e o ácido mevalônico é formado por três moléculas de acetil-CoA (DEWICK, 2009).

Figura 5 – Rotas metabólicas do metabolismo secundário.



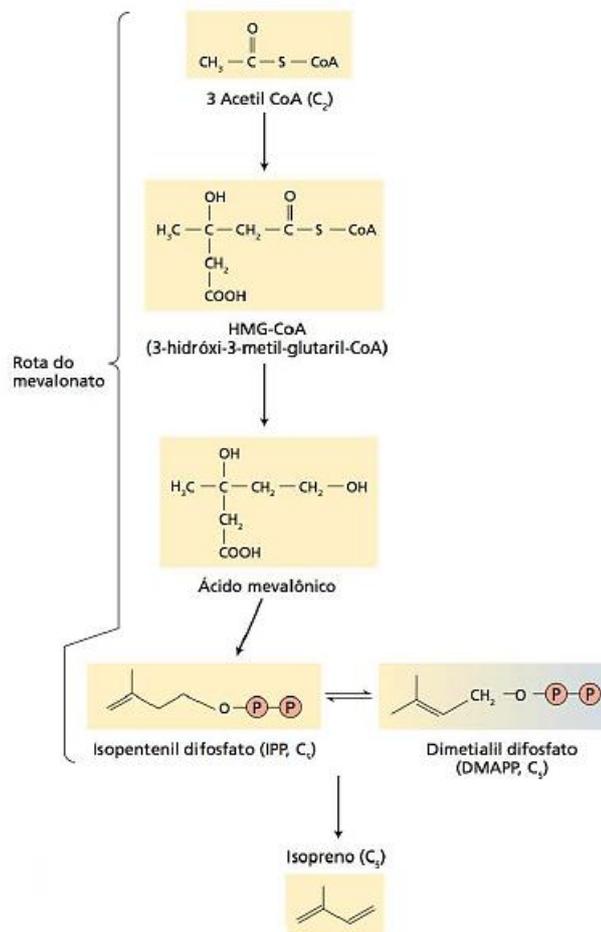
Fonte: SAAD *et al.*, 2018.

Os metabólitos secundários podem ser classificados em três principais classes: terpenos, compostos fenólicos ou alcaloides (TAIZ *et al.*, 2017).

Os terpenos são derivados da via acetato-mevalonato, formados por unidades de isopreno, uma molécula que possui cinco unidades de carbono, dando origem a todos os terpenos, como os monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), triterpenos (C₃₀) e os tetraterpenos (C₄₀) (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017; VIZZOTTO; KROLOW; WEBER, 2010).

Na rota do ácido mevalônico, três moléculas de acetil-CoA são ligadas, formando o ácido mevalônico, que é pirofosforilado, descarboxilado e desidratado, produzindo isopentenil difosfato (IPP). O IPP e seu isômero, dimetilalil difosfato (DMAPP), são as unidades pentacarbonadas ativadas na biossíntese dos terpenos que se unem para formar moléculas maiores, conforme demonstrado na Figura 6 (TAIZ; ZEIGER, 2013).

Figura 6 – Biossíntese de terpenos.

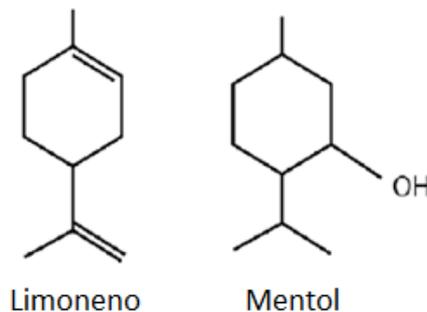


Fonte: TAIZ; ZEIGER, 2013.

Os terpenos exercem funções de defesa no meio vegetal, pois são toxinas e inibidores do forrageio para muitos insetos e mamíferos herbívoros, além de originar hormônios de crescimento do vegetal e polinizar plantas, atraindo insetos (BORGES; AMORIM, 2020; MONTEIRO; BRANDELLI, 2017).

Misturas de monoterpenos e sesquiterpenos, substâncias bastante voláteis, são denominadas de óleos essenciais e conferem aroma às folhas das plantas. Dois dos monoterpenos mais conhecidos são o mentol e o limoneno, que possuem estrutura química demonstrada na Figura 7 (TAIZ; ZEIGER, 2013).

Figura 7 – Estrutura química do mentol e limoneno.



Fonte: MONTEIRO; BRANDELLI, 2017.

Simões e colaboradores (2017) afirmam que os óleos voláteis possuem como propriedades farmacológicas ação carminativa, antiespasmódica, secretolítica, cardiovascular, sobre o sistema nervoso central (SNC), anti-inflamatória e antisséptica.

Dentre os triterpenos existem duas classes importantes: as saponinas e os heterosídeos cardiotônicos. As saponinas são glicosídeos esteroidais ou triterpenoides, que apresentam em sua estrutura uma porção hidrofílica (açúcares) e outra lipofílica (esteroides ou triterpenos) chamada de aglicona. São descritas pelas seguintes atividades biológicas: expectorante, diurética e anti-inflamatória. Os heterosídeos cardiotônicos são esteroides caracterizados pela alta especificidade e ação que exercem no músculo cardíaco devido à sua influência nas Na^+/K^+ -ATPases, agindo sobre a contratilidade, condutibilidade e automaticidade. São glicosídeos, pois possuem resíduos de açúcar ligados à sua estrutura. Um exemplo de heterosídeo de aplicação terapêutica no tratamento de doenças cardíacas, como a insuficiência cardíaca é a digoxina, obtida a partir da espécie *Digitalis purpurea* L.,

conhecida por dedaleira (Figura 8) (SAAD *et al.*, 2018; SIMÕES *et al.*, 2017; TAIZ; ZEIGER, 2013).

Figura 8 – *Digitalis purpurea* L.



Fonte: FERREIRA, 2017.

Os tetraterpenos são representados pelos carotenoides, responsáveis pela coloração de algumas espécies, como pela cor vermelha do tomate (licopeno) e a cor laranja na cenoura (β -caroteno) (SAAD *et al.*, 2018).

Os compostos fenólicos são quimicamente heterogêneos e apresentam hidroxila funcional em anel aromático. Possuem diferentes funções nas espécies vegetais, como a proteção contra herbívoros, patógenos e radiação UV, atração de polinizadores ou dispersores de frutos, o suporte mecânico e a redução do crescimento de plantas competidoras. Além disso, apresentam diferentes atividades biológicas, como ação antioxidante, antimicrobiana, antiplaquetária, anti-inflamatória e vasodilatadora (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017; TAIZ; ZEIGER, 2013).

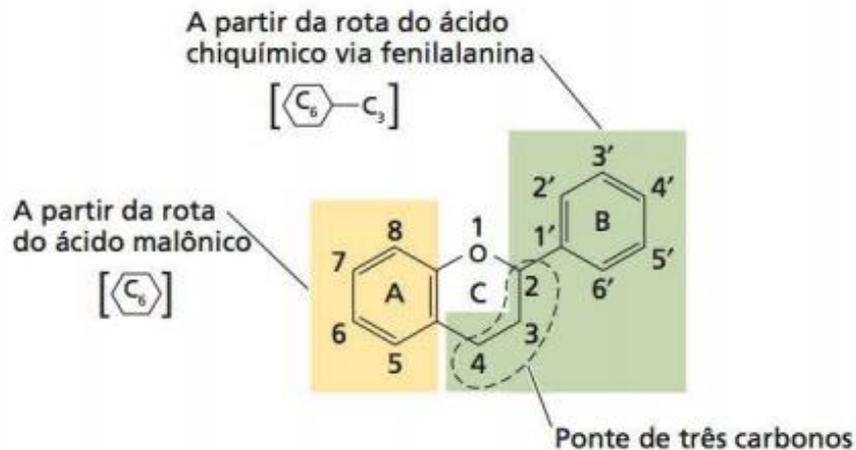
São sintetizados a partir da rota do ácido mevalônico e, principalmente, pela rota do ácido chiquímico. A maior parte dos compostos fenólicos são derivados da fenilalanina, que é produzida a partir da eritrose-4-fosfato e ácido fosfoenolpirúvico. Pela ação da enzima fenilalanina amônia liase (PAL), uma molécula de amônia é eliminada da fenilalanina, formando o ácido cinâmico (BORGES; AMORIM, 2020).

Os principais compostos fenólicos podem ser classificados em várias classes, dentre elas os taninos, flavonoides, lignanas e cumarinas (TAIZ; ZEIGER, 2013).

Ligninas são polímeros de unidades básicas C₆-C₃ que estão depositadas nas paredes das células das espécies vegetais, conferindo-lhes rigidez. São formadas por três tipos de álcoois de fenilpropanoides: cumaril, coniferil e sinapil. Possuem funções protetoras importantes para as plantas, e destacam-se as seguintes propriedades biológicas: anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica, antiviral, antitumoral, imunossupressora, hepatoprotetora, miorelaxante, anticonvulsivante, antiespasmódica e antialérgica (SIMÕES *et al.*, 2017; TAIZ; ZEIGER, 2013).

Flavonoides são uma importante classe de polifenóis, representando o maior grupo de compostos fenólicos do reino vegetal. Possuem como estrutura básica dois anéis aromáticos, conectados por uma ponte de três carbonos e são sintetizados a partir das rotas do ácido chiquímico e do ácido malônico (Figura 9) (EVERT; EICHHORN, 2014; TAIZ; ZEIGER, 2013).

Figura 9 – Estrutura química dos flavonoides.

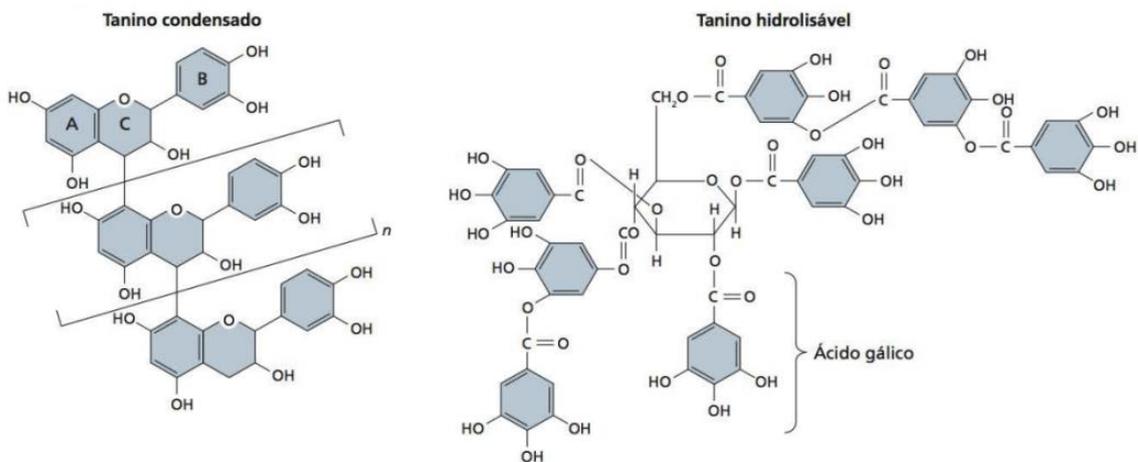


Fonte: TAIZ; ZEIGER, 2013.

Os flavonoides são divididos em várias classes, podendo ser classificados, principalmente, em antocianinas, flavonas, flavonóis, flavononas ou isoflavonas. Apresentam diferentes funções para as espécies vegetais, como proteção contra raios UV, insetos, fungos e vírus, atração de agentes polinizadores, ação antioxidante e controle de efeitos de hormônios vegetais. As ações biológicas descritas são anti-inflamatórias, antioxidantes, antineoplásicas, antialérgicas e hormonais (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017; SAAD *et al.*, 2018; TAIZ; ZEIGER, 2013).

Taninos são polímeros fenólicos com propriedades de defesa vegetal. São classificados em duas classes: taninos hidrolisáveis e taninos condensados. Taninos hidrolisáveis são constituídos por ácidos fenólicos, principalmente o ácido gálico, e açúcares simples. Já os taninos condensados são compostos pela polimerização de unidades de flavonoides, e são chamados de proantocianidinas, pois são hidrolisados a antocianidinas quando tratados com ácidos fortes, como mostrado na Figura 10 (TAIZ; ZEIGER, 2013).

Figura 10 – Estrutura química dos taninos.

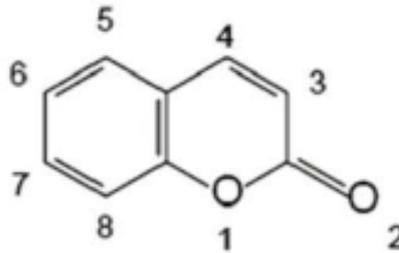


Fonte: TAIZ; ZEIGER, 2013.

Simões e colaboradores (2017) afirmam que os taninos apresentam diferentes propriedades farmacológicas, como bactericida, antiviral, fungicida, cicatrizante, citotóxica e antimutagênica. Tais atividades podem ser explicadas, em parte, pela complexação com íons metálicos e com outras moléculas, e pela atividade antioxidante e sequestradora de radicais livres.

Cumarinas são lactonas do ácido o-hidroxicinâmico, sendo o composto 1,2-benzopirona seu representante mais simples, sendo a principal rota de biossíntese a do ácido chiquímico (Figura 11). Sua biossíntese pode ser induzida em resposta a um estresse abiótico e biótico, por mensageiros químicos, deficiência nutricional e por outros metabólitos externos. São classificadas em diferentes tipos, como cumarinas simples, furanocumarinas, piranocumarinas e cumarinas diméricas (FRANCO *et al.*, 2020; OLIVEIRA; MAIOR; DRESCH, 2018; SIMÕES *et al.*, 2017).

Figura 11 – Estrutura química da cumarina.



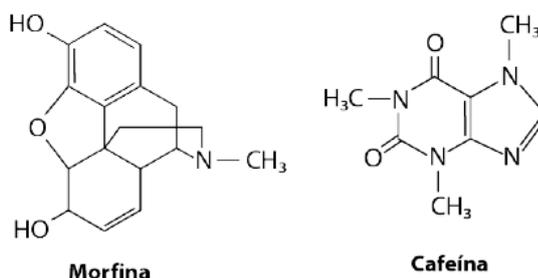
Fonte: OLIVEIRA; MAIOR; DRESCH, 2018.

As cumarinas atuam no controle do crescimento e na defesa contra infecções das espécies vegetais. Apresentam capacidade de interagir de forma não covalente com estruturas proteicas e, assim, possuem um amplo espectro contribuindo significativamente para prevenção e tratamento de doenças. Descrevem as seguintes atividades anti-inflamatória, antioxidante, anticoagulante, imunomodulatória, antimicrobiana, antiviral e broncodilatadora (FRANCO *et al.*, 2020; SANTOS; SIQUEIRA; SILVA-FILHO, 2013).

Alcaloides, em geral, são compostos que apresentam átomo de nitrogênio em anel heterocíclico. Muitos desses metabólitos são alcalinos, pois o átomo de nitrogênio presente na estrutura apresenta um par de elétrons não compartilhados, porém alguns destes podem ser neutros ou ácidos. Devido a ampla diversidade estrutural, são divididos em subclasses, como: alcaloides indólicos, quinolínicos, quinolizidínicos, isoquinolínicos, imidazólicos, tropânicos e pirrolizidínicos. Os aminoácidos aromáticos, como fenilalanina, tirosina e triptofano, destacam-se como os aminoácidos precursores biossintéticos. No entanto, outros aminoácidos, como lisina e ornitina, também atuam como precursores. Apresentam diferentes funções nas plantas, como defesa contra predadores, devido à sua toxicidade; armazenamento de nitrogênio e proteção contra radiação UV (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017; SAAD *et al.*, 2018; SIMÕES *et al.*, 2017; TAIZ; ZEIGER, 2013).

Os alcaloides interagem com diversos alvos farmacológicos, como canais de Na^+ , receptores muscarínicos, acetilcolinesterase, receptores opioides, receptores β -adrenérgicos e fosfodiesterase, fazendo com que seja descrito na literatura importantes atividades farmacológicas, como central, citotóxica, antifúngica, antibacteriana e antiparasitária. A morfina e cafeína (Figura 12) são exemplos de alcaloides depressor e estimulante do SNC, respectivamente (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017; SAAD *et al.*, 2018; SIMÕES *et al.*, 2017):

Figura 12 – Estrutura química da morfina e cafeína.



Fonte: MONTEIRO; BRANDELLI, 2017.

Como demonstrado, os metabólitos secundários apresentam diversas atividades farmacológicas, sendo essas propriedades descritas em estudos em todo o mundo, nas últimas décadas. A investigação de plantas medicinais de uso estabelecido durante os séculos passados resultou na descoberta de novas substâncias com diferentes estruturas validadas quanto as suas propriedades biológicas e farmacológicas assim quanto à sua segurança, representando novas possibilidades de intervenção terapêutica (CECHINEL FILHO; ZANCHETT, 2020; SIMÕES *et al.*, 2017).

1.1.4 Mercado fitoterápico

A fitoterapia tem sido a medicina integrativa que mais cresce ao longo dos anos, de acordo com Santos e colaboradores (2011).

Segundo Esteves e colaboradores (2020), o mercado mundial de fitoterápicos movimenta por ano cerca de US\$ 22 bilhões. O maior mercado encontra-se na Europa, sendo que a Alemanha detém metade do total em seu continente (CASTRO; ALBIERO, 2016; CECHINEL FILHO; ZANCHETT, 2020).

No Brasil, é estimado um crescimento de 12% ao ano em relação a comercialização de fitoterápicos, que atingiu o valor de quase US\$ 555 milhões em 2015, em diferentes tipos de formas farmacêuticas, como mostrado na Tabela 1 (CECHINEL FILHO; ZANCHETT, 2020).

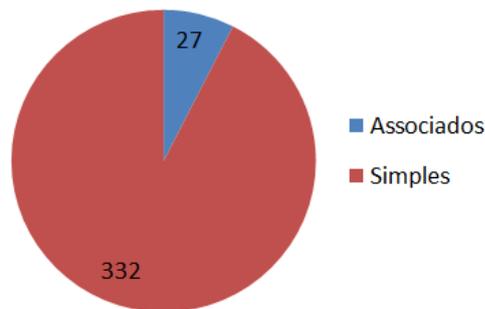
Tabela 1 – Valores da comercialização de formas farmacêuticas em 2015.

Forma farmacêutica	Valor (US\$)
Sólidos orais	375,3 milhões
Líquidos orais	152,2 milhões
Formas tópicas	21,9 milhões
Formas de administração vaginal	3,2 milhões
Formas tópicas para mucosa oral	1,8 milhão

Fonte: Adaptado de CECHINEL FILHO; ZANCHETT (2020).

Conforme uma pesquisa realizada em 2016 por Carvalho e colaboradores (2018), foram encontrados 359 medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil, sendo 27 fitoterápicos compostos e 332 simples, conforme Gráfico 1.

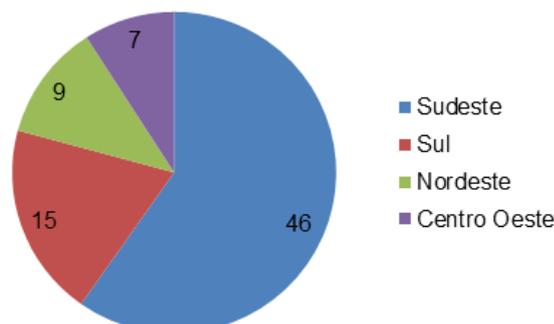
Gráfico 1 – Medicamentos fitoterápicos registrados em 2016.



Fonte: Carvalho *et al.* (2018).

Carvalho e colaboradores, em 2018, apontaram que dos 77 laboratórios farmacêuticos licenciados, 46 laboratórios farmacêuticos de produção de fitoterápicos estão localizados na região Sudeste. Destaca-se conforme apresentado no Gráfico 2, que não existe empresa licenciada no Norte do país, embora nesta região presente alta diversidade biológica.

Gráfico 2 – Localização de laboratórios de fitoterápicos.



Fonte: Carvalho *et al.* (2018).

O Brasil possui um grande potencial na área de plantas medicinais e fitoterápicos, já que possui cerca de 15 a 20% da biodiversidade mundial. Aliada a essa diversidade, o país possui um valioso conhecimento cultural sobre o uso das plantas, passado de geração a geração, observado nas práticas populares de elaboração de preparações caseiras. Além disso, destaca-se o potencial para a utilização destas espécies como matérias-primas para a fabricação de fitoterápicos e de outros medicamentos (BARREIRO; BOLZANI, 2009; BRASIL, 2006; MENDES *et al.*, 2018; SANTOS; NUNES; MARTINS, 2012; VOLPATO *et al.*, 2002).

A descoberta e o avanço científico nas pesquisas de plantas com potencial bioativo proporcionam vantagens econômicas para os países. O mercado de fitoterápicos além de movimentar anualmente mais de 20 bilhões de dólares, gera empregos e renda nos municípios que implementam a cadeia produtiva que é estabelecida para a produção das plantas medicinais e dos fitoterápicos. Diversos são os benefícios para a sociedade com a utilização das plantas medicinais e fitoterápicos, tais como uma nova opção de tratamento, uma terapia com menores riscos e potenciais efeitos adversos, a facilidade de acesso às plantas medicinais que podem ser utilizadas em preparações caseiras, o menor custo financeiro relacionado às plantas medicinais e aos fitoterápicos manipulados, facilitando o acesso dos usuários ao medicamento. Dessa forma, destaca-se a importância de se investigar plantas medicinais e seus metabólitos visando novas terapêuticas disponíveis para diferentes doenças como o diabetes mellitus (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA, 2012; ESTEVES *et al.*, 2020; FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014).

1.2 DIABETES

1.2.1 Diabetes

Atualmente, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (2015), o diabetes é uma das maiores emergências globais de saúde do século 21, sendo um desafio para os sistemas de saúde dos países (BRASIL, 2006).

Segundo a OMS (1999), o diabetes mellitus (DM) é uma síndrome metabólica de múltipla etiologia caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios no

metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas devido a alterações na secreção e/ou ação da insulina.

Um médico romano chamado Areteus criou o termo diabetes, que significa "passar através de" devido ao sintoma de poliúria provocado pelo diabetes. Em 1869, as ilhotas localizadas no pâncreas foram descritas por Langerhans como as responsáveis pela secreção da insulina. Em 1921, após diversos experimentos, Banting e Best identificaram e isolaram a insulina, comprovando que a injeção desta baixava a glicemia em cães pancreatectomizados. No ano seguinte, a primeira injeção de insulina com finalidade terapêutica foi aplicada, sendo um marco na história do diabetes, o que ocasionou merecidamente o prêmio Nobel de Medicina a Banting pela grande descoberta (SILVA, 2010).

O diabetes mellitus compreende uma série de sintomas, tais como sede em excesso (polidipsia), boca seca (xerostomia), micção frequente (poliúria), falta de energia, fome constante (polifagia), perda de peso e visão embaçada (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2015).

A hiperglicemia crônica é o principal fator para o desenvolvimento das complicações da DM, de acordo com Ferreira e colaboradores (2011).

Souza e Oliveira (2020) apontam que as complicações relacionadas ao diabetes mellitus são classificadas em microvasculares e macrovasculares. As microvasculares englobam retinopatia diabética, nefropatia diabética e neuropatia diabética e as macrovasculares compreendem infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica. Como consequência das alterações vasculares nos membros inferiores tem-se o aparecimento do pé diabético (TSCHIEDEL, 2014).

Scheffel e colaboradores (2004) ressaltam que outros fatores além da hiperglicemia, como a hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e dislipidemia, estão envolvidos no desenvolvimento das complicações crônicas.

1.2.2 Epidemiologia

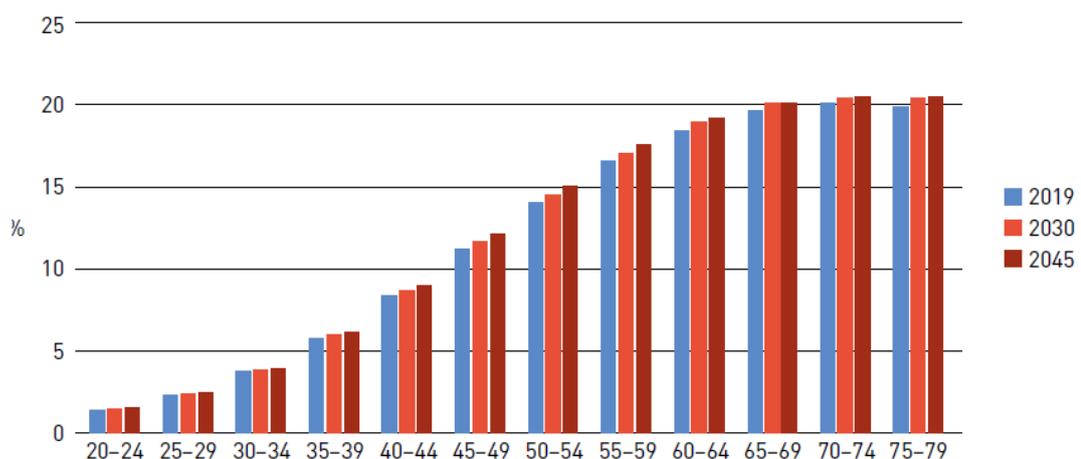
O diabetes mellitus é considerado, atualmente, um grande problema de saúde pública, com o número de adultos que possuem diabetes triplicando nos últimos 20 anos, segundo a Federação Internacional de Diabetes (2019).

Sua crescente incidência está relacionada com o crescimento e envelhecimento populacional, maior sobrevida do paciente diabético e o estilo de vida da população, que tem como característica o sedentarismo e maus hábitos alimentares, podendo levar a obesidade (FERREIRA; PITITTO, 2014).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (2019), em 2019, 9,3% dos adultos entre 20 a 79 anos foram diagnosticados com diabetes, ou seja, 463 milhões de pessoas no mundo. Entretanto, metade dos indivíduos adultos diabéticos não sabiam que possuíam a doença, apresentando, assim, alto risco no desenvolvimento das complicações relacionadas a DM, refletindo no diagnóstico tardio pelos serviços de saúde. A detecção tardia pode acarretar o aparecimento de complicações crônicas da DM, que são uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular nos pacientes diabéticos, além de gerarem maiores custos para os sistemas de saúde e para os próprios usuários. A Federação prevê ainda que 578 milhões de adultos terão diabetes em 2030, podendo chegar a 700 milhões de diabéticos em 2045 (BRASIL, 2016; FERREIRA; PITITTO, 2014).

Pesquisa realizada pela Federação Internacional de Diabetes (2019) apontou um aumento no número de diabéticos conforme o avanço da idade e essa tendência é prevista também para os anos de 2030 e 2045, como demonstrado no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Prevalência de diabetes em adultos entre 20 e 79 anos em 2019, 2030 e 2045.



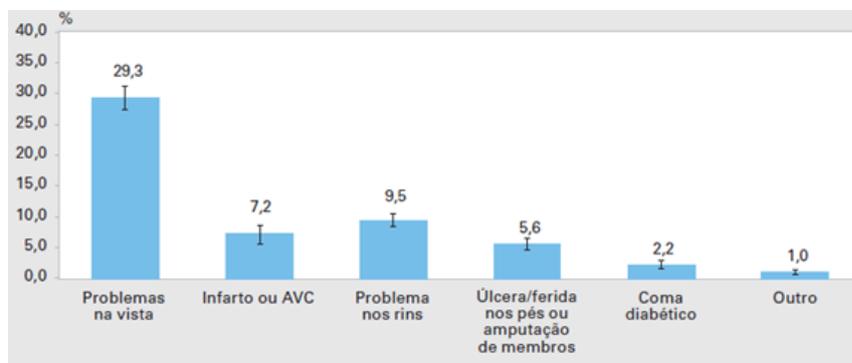
Fonte: Federação Internacional de Diabetes (2019).

Em 2019, no Brasil, foi realizada a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), elaborada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde, sendo estimado que 7,7% da população brasileira com 18

anos ou mais apresentavam o diabetes. Além disso, foi constatado que as mulheres apresentaram maior proporção de diagnóstico de diabetes (8,4%) que os homens (6,9%) (IBGE, 2020).

A PNS de 2019 apontou os tipos de complicações mais relatadas pelos portadores diabéticos, sendo distúrbios visuais, renais e cardiovasculares, como infarto ou AVC, úlceras/feridas no pé ou amputação de membros e coma diabético (Gráfico 4) (IBGE, 2020).

Gráfico 4 – Proporção de pessoas de 18 anos ou mais de idade que possuíam diabetes e que apresentaram complicações de saúde por causa do diabetes.



Fonte: IBGE, 2020.

As complicações do diabetes acarretam altos custos para os sistemas de saúde, podendo chegar a três vezes mais do custo com pacientes não diabéticos, sendo uma das principais causas para a ocorrência das complicações crônicas, que frequentemente acarretam a hospitalização. Além de gera custos de tratamento para pacientes e familiares, afetando também sua qualidade de vida (BRASIL, 2013; BRASIL, 2016; ISER *et al.*, 2015).

Diante disso, a detecção precoce, o controle glicêmico e adesão adequada ao tratamento não farmacológico e farmacológico minimizam as complicações do diabetes, reduzindo, assim, as hospitalizações por DM e os custos relacionados (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2019; SANTOS *et al.*, 2014).

1.2.3 Classificação

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o diabetes pode ser classificado em quatro tipos de acordo com sua etiologia (Quadro 1) (SBD, 2019):

Quadro 1 - Classificação etiológica do DM.

Tipos de Diabetes
DM Tipo 1
DM tipo 2
DM gestacional
Outros tipos de DM

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2019).

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) corresponde de 5% a 10% dos casos de diabetes. É ocasionada pela destruição autoimune das células beta (β) pancreáticas, resultando na deficiência completa de secreção de insulina. O início da doença no DM1 ocorre, geralmente, na infância ou na adolescência, porém pode surgir em qualquer idade (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; GOLAN *et al.*, 2010).

A destruição das células β inicia de meses a anos antes do diagnóstico, sendo rápida em alguns indivíduos, principalmente em bebês e crianças e lenta em outros, como em adultos. Ao completar 80% da destruição dessas células, ocorre o desenvolvimento da hiperglicemia, estabelecendo o diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 1 (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2013; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Além disso, ainda se subdivide em DM tipo 1A e DM tipo 1B. A forma 1A é a mais comum e é detectada pela presença de um ou mais autoanticorpos presentes na circulação. O tipo I tem predisposição genética e também está ligado a fatores ambientais. Já na forma 1B não há presença de autoanticorpos circulantes, sendo sua etiologia de causa desconhecida (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2013; BRASIL, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde de 90 a 95% dos casos de DM, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019).

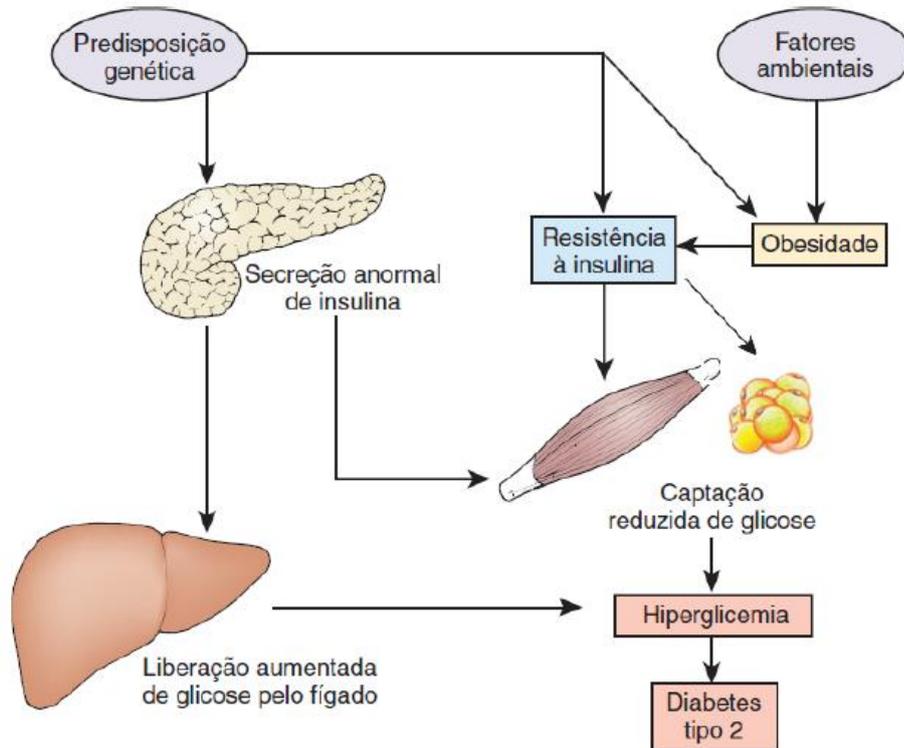
Geralmente, o diabetes ocorre em adultos a partir dos 40 anos, entretanto sua incidência tem aumentado cada vez mais em jovens e crianças. O tipo 2 tem sido associado ao sobrepeso ou obesidade, já que em pelo menos 80% dos indivíduos acometidos pela DM tipo 2 os possuem, além de haver predisposição genética e contribuição de fatores ambientais, como sedentarismo e má alimentação

(BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

A hiperglicemia no DM tipo 2 se desenvolve progressivamente. Deste modo, o paciente pode permanecer assintomático por vários anos (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2013; BRASIL, 2013).

É ocasionada pela resistência dos tecidos à ação da insulina, que é a incapacidade dos tecidos-alvos de responder de maneira apropriada a concentrações normais circulantes de insulina, ou seja, os tecidos que antes respondiam normalmente à insulina tornam-se resistentes a sua ação e precisam de níveis aumentados de insulina para responder de modo apropriado. No início da resistência à insulina haverá um aumento na produção de insulina pelas células β como forma de compensação. Porém, em certo momento, as células perdem sua capacidade de acompanhar a demanda necessária de insulina, ou seja, os níveis não são suficientes para superar a resistência nos tecidos. Sendo assim, no músculo e no tecido adiposo, em geral, tem-se a diminuição da captação de glicose da circulação e no fígado a resistência contribui para a redução da capacidade da insulina de suprimir a produção de glicose pelo fígado, resultando em secreção excessiva de glucagon, gerando produção aumentada de glicose hepática, além disso, haverá a redução da captação de glicose e síntese de glicogênio pelo fígado após as refeições. Com isso, ocorrerá a hiperglicemia, levando ao diabetes tipo 2 podendo causar o comprometimento no funcionamento dos tecidos-alvos, como o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo (Figura 13) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; GOLAN *et al.*, 2010; KATZUNG; TREVOR, 2017; MOLINA, 2014).

Figura 13 – Fisiopatologia da DM tipo 2.



Fonte: Adaptado de PORTH; GROSSMAN (2016).

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é caracterizado, conforme a Associação Americana de Diabetes (2013), como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez, podendo ou não permanecer após o parto (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2011).

Na DMG, a placenta produz hormônios hiperglicemiantes, além de haver a elevação de hormônios contra-reguladores da insulina, como hormônio lactogênico placentário, cortisol e prolactina, que ocorre tanto pelo estresse fisiológico da gravidez quanto por fatores predeterminantes genéticos ou ambientais. Conseqüentemente, acontecerá o aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à insulina, podendo evoluir para disfunção das células β . Porém, após o período gestacional, ocorre a redução dos níveis de hormônios contra-reguladores da insulina, fazendo com que a glicemia volte à normalidade. Todavia, as gestantes que apresentarem DMG possuem um alto risco de desenvolverem DM tipo 2 futuramente (FERREIRA *et al.*, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2008).

Outros tipos de estão relacionados por defeitos ou processos causadores possíveis de serem identificados. Estão incluídos nessa classificação situações clínicas que envolvem defeitos genéticos funcionais das células β , como diabetes de início na maturidade dos jovens (MODY) e diabetes neonatal; defeitos genéticos na ação da insulina, como leprechaunismo; alterações no pâncreas exócrino, como a pancreatite; doença como fibrose cística e neoplasias; e aquelas endocrinopatias ocasionadas pela indução por medicamentos, como os glicocorticoides e o ácido nicotínico, que alteram o metabolismo da glicose por meio de diminuição da secreção ou da ação da insulina ocasionando a Síndrome de Cushing. Além disso, algumas infecções como a rubéola congênita e citomegalovírus e outras síndromes genéticas associadas ao DM, como Síndrome de Down (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

1.2.4 Diagnóstico

Atualmente, conforme a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), os testes laboratoriais para o diagnóstico de Diabetes mellitus são glicose plasmática em jejum, teste oral de tolerância à glicose e hemoglobina glicada (HbA1c).

Porém, antes do diagnóstico do diabetes ser estabelecido, o paciente pode estar com uma condição chamada de pré-diabetes, onde o valor da glicemia está acima do valor considerado normal, entretanto, ainda está abaixo do valor considerado diagnóstico de diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Os valores definidos para cada teste e seus respectivos diagnósticos estão descritos no Quadro 2:

Quadro 2 - Critérios laboratoriais para diagnóstico de pré-diabetes e DM, adotados pela SBD.

Condição	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)
Normoglicemia	<100	<140	-	<5,7
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126	≥ 140 e < 200	-	≥ 5,7 e < 6,5
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2019).

1.3 TRATAMENTO DO DIABETES

1.3.1 Tratamento convencional

O tratamento atual do diabetes mellitus tem como objetivo o controle glicêmico adequado, através de reeducação alimentar, prática de atividade física, perda de peso, e quando necessário o uso de medicamentos, reduzindo assim a morbimortalidade e o risco de complicações a longo prazo. Destaca-se que independentemente do tipo de diabetes são indicados aos pacientes exercícios físicos regulares e dieta adequada (ARAÚJO; BRITTO; CRUZ, 2020; SILVA; FONSECA; ROSSI, 2015; GOLAN *et al.*, 2010; KOSKI, 2006; SILVA; VOLPATO *et al.*, 2002).

A terapia nutricional é um importante parte no tratamento do diabetes mellitus. Uma das metas é alcançar níveis de glicemia adequados, prevenindo os fatores de risco para doenças cardiovasculares, além de garantir a ingestão calórica adequada e prevenir as complicações crônicas da doença (OLIVEIRA; MILECH, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

A prática regular de atividade física ajuda na redução de riscos cardiovasculares, melhora o perfil lipídico, a hipertensão arterial, promove redução de peso em pacientes obesos, proporcionando melhor controle glicêmico, bem-estar

e qualidade de vida do paciente. O controle glicêmico efetivo se dá por uma melhor atuação da insulina sobre a célula muscular, resultando em aumento da captação de glicose pelo tecido muscular, por mecanismos independentes da ação insulínica (ARAÚJO; BRITTO; CRUZ, 2020; BRASIL, 2006; BRASIL, 2013; FERREIRA; VIVOLO, 2014; OLIVEIRA; MILECH, 2006).

No diabetes mellitus tipo 1, o tratamento medicamentoso consiste basicamente em insulina exógena, por meio da reposição diária em quantidade suficiente que mimetize o mais próximo do nível fisiológico (GOLAN *et al.*, 2010; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Conforme Katzung e Trevor (2017) e Golan e colaboradores (2010), as insulinas exógenas são agrupadas em quatro principais classes, como apresentado no Quadro 3:

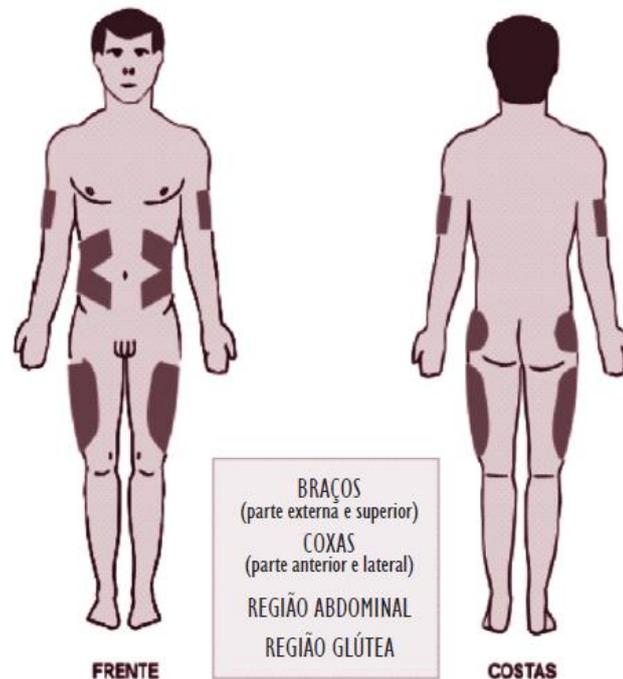
Quadro 3 – Tipos de insulinas e suas propriedades.

Preparações/ Duração de ação	Insulina	Início de ação (h)	Duração do efeito terapêutico (h)
Ação rápida	Lispro Asparte Glulisina	0,2 – 0,3	4-5
Ação curta	Regular	0,5-1	5-8
Ação intermediária	NPH	2-5	4-12
Ação longa	Glargina Detemir	1-1,5 1-2	11-24 > 12

Fonte: O autor (2021).

As preparações de insulina são geralmente administradas por via parenteral, pela via subcutânea com seringa ou caneta, criando, assim, um pequeno depósito de insulina no local aplicado, podendo ser aplicada no abdome, nádegas, coxas e braços, conforme Figura 14. Deve ser realizado um revezamento dos locais de aplicação da insulina evitando complicações como lipohipertrofia ou lipoatrofia (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; GOLAN *et al.*, 2010; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Figura 14 – Locais para aplicação de insulina.



Fonte: BRASIL, 2006.

No diabetes tipo 2, muitos pacientes não conseguem atingir o controle glicêmico adequado somente com o tratamento não farmacológico, necessitando de medicamentos hipoglicemiantes para auxiliar nesse controle. Entretanto, alguns pacientes mesmo medicados com agentes hipoglicemiantes não conseguem manter seus níveis glicêmicos adequados, sendo a insulina exógena indicada (KOSKI, 2006; OLIVEIRA; MILECH, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Os hipoglicemiantes se dividem em diferentes classes de medicamentos de acordo com seu mecanismo de ação na redução dos níveis de glicose sanguínea, como descritos no Quadro 4 (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2021; KATZUNG; TREVOR, 2017; MARCONDES, 2003).

Quadro 4 – Classe de medicamentos usados no diabetes mellitus tipo 2.

Classe	Fármacos	Mecanismo de ação
Sulfoniluréias	Glibenclamida Glipizida Glimepirida Gliclazida	Estimulação da liberação de insulina das células β da Ilhota de Langerhans do pâncreas.
Metiglinidas e derivados da Fenilalanina	Repaglinida Nateglinida	Estimulação da secreção de insulina; redução da glicemia pós-prandial e da hemoglobina glicada.
Biguanidas	Metformina	Redução da produção hepática de glicose e da absorção de glicose intestinal; aumento da sinalização da insulina.
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona Pioglitazona	Intensificação da ação da insulina nos tecidos-alvo; supressão da gliconeogênese hepática.
Inibidores da α -glicosidase	Acarbose	Inibição reversível da α -glicosidase, retardando a digestão de carboidratos.
Análogos do GLP-1	Exenatida Liraglutida	Aumento da secreção de insulina; diminuição da secreção de glucagon e retardo do esvaziamento gástrico.
Inibidor da DPP-4	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina	Aumento das concentrações de GLP-1 e de insulina e diminuição da concentração de glucagon.
Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2)	Canaglifozina Dapagliflozina Empagliflozina	Inibição do SGLT2, impedindo a reabsorção de glicose e estimulação da excreção de glicose na urina.

Fonte: O autor (2021).

1.3.2 O uso de espécies vegetais no tratamento do diabetes

O uso de plantas como recurso terapêutico sempre ocorreu de forma significativa pela sociedade, muito como reflexo da enorme diversidade da flora brasileira. Não foi diferente para o controle do diabetes, que mesmo antes do surgimento da insulina exógena e dos agentes hipoglicemiantes, já possuía registros de tratamento, como no Papiro de Ebers, de 1500 a.C (DORNAS, 2009; VOLPATO *et al.*, 2002).

O avanço das pesquisas em espécies vegetais propiciou a identificação da galegina, o primeiro constituinte químico com propriedade hipoglicemiante, sendo um derivado da guanidina, extraído da *Galega officinalis* L. da família botânica Fabaceae, conhecida popularmente por galega (Figura 15) (BRAGANÇA, 1996; MARMITT *et al.*, 2015).

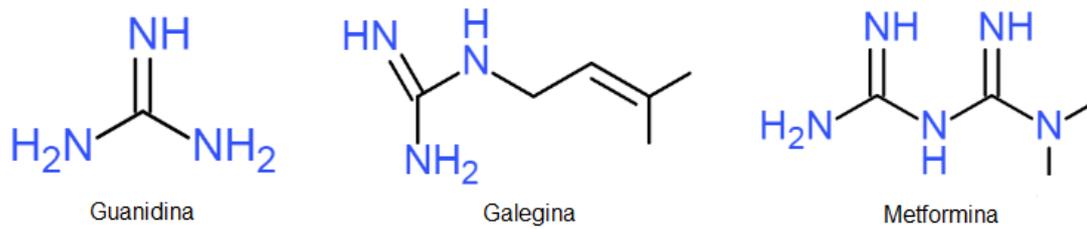
Figura 15 - *Galega officinalis* L.



Fonte: JARDIM BOTÂNICO DA UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO (2021).

A galegina foi um isolado que posteriormente originou a metformina, conforme Figura 16, um dos principais fármacos utilizados, na atualidade, no tratamento do diabetes mellitus (BRAGANÇA, 1996; MARMITT *et al.*, 2015).

Figura 16 – Estrutura química da guanidina, galegina e metformina.



Fonte: Adaptado de CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017; RODRIGUES, 2017.

Barbosa e Silva (2020) apontam a existência de aproximadamente 800 espécies de plantas com propriedades hipoglicemiantes. Tais espécies vegetais com potencial terapêutico hipoglicemiante geralmente possuem em sua fitoquímica compostos bioativos que resultam em diferentes mecanismos que dão origem ao seu efeito terapêutico no diabetes, sendo tais compostos glicosídeos, alcaloides, terpenos e flavonoides (FRANÇA; SANTANNA; HONORIO, 2021; MARMITT *et al.*, 2015; RIZVI; MISHRA, 2013).

Os estudos com espécies vegetais com potencial terapêutico para o diabetes têm como finalidade comprovar os efeitos terapêuticos e as propriedades hipoglicemiantes no diabetes mellitus. Representa um importante surgimento de novas opções terapêuticas para o diabetes que se caracteriza como uma doença crônica, de tratamento contínuo, de alta prevalência e de alto custo para os sistemas de saúde. Dessa forma, a busca por novos compostos eficazes e de menor custo na terapia do diabetes é essencial (BARBOSA; SILVA, 2020; CECÍLIO *et al.*, 2008; MARMITT *et al.*, 2015; SANTOS; NUNES; MARTINS, 2012).

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica sobre as principais espécies vegetais que apresentam potencial terapêutico para o diabetes.

1.4.2 Objetivos específicos

- Identificar as principais espécies vegetais com potencial hipoglicemiante para diabetes citadas na literatura.
- Correlacionar os constituintes químicos presentes nas espécies vegetais responsáveis pela atividade hipoglicemiante.
- Apontar o provável mecanismo de ação dos compostos responsáveis pela ação hipoglicemiantes das espécies vegetais descritas.
- Destacar a importância do papel do farmacêutico no acompanhamento de pacientes diabéticos, e orientar quanto ao uso de plantas medicinais e/ou fitoterápicos.

1.5 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura científica com o objetivo de identificar as principais espécies vegetais com potencial hipoglicemiante.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre março e setembro de 2021 nas seguintes bases de dados científicas: Lilacs, Scielo, PubMed e Google Acadêmico, sendo utilizados os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Diabetes mellitus, fitoterapia, hipoglicemiantes e plantas medicinais, assim como, seus correspondentes em inglês. As palavras-chaves foram pesquisadas de forma isolada e em diferentes combinações fazendo uso do operador booleano AND. Como critérios de inclusão dos artigos selecionados foram considerados os de idiomas em português, espanhol e inglês e relacionados com os objetivos deste trabalho e que apresentaram resultados relevantes.

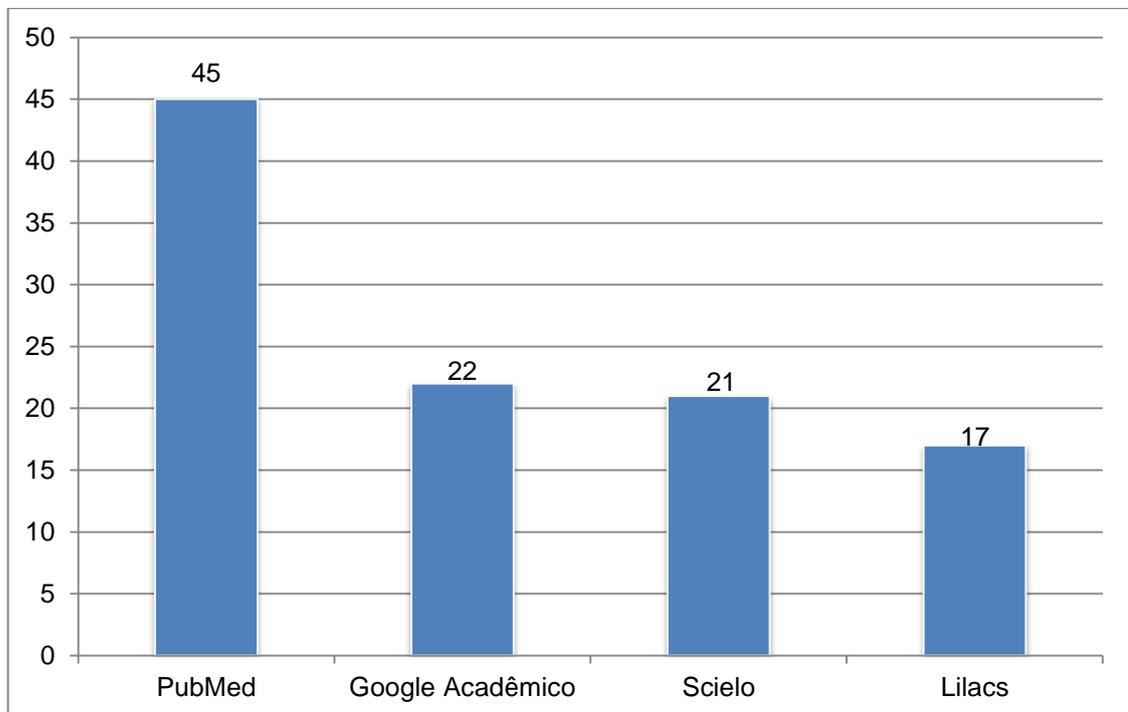
A partir de uma leitura exploratória com base no título e no resumo, foram selecionados os artigos de interesse segundo os critérios de inclusão. Em seguida, realizou-se uma leitura seletiva dos mesmos. Por fim, os artigos selecionados após as leituras anteriores, foram lidos de forma analítica e as espécies vegetais citadas foram registradas em uma tabela no Excel constituída do nome científico e do número de citações de cada uma das espécies vegetais. Posteriormente, os resultados encontrados foram analisados e foram elencadas as três espécies mais citadas na literatura científica para o desenvolvimento do presente estudo.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 RESULTADO E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de inclusão nos trabalhos consultados foram selecionados 105 artigos científicos para o levantamento das três espécies vegetais de maior citação bibliográfica nas bases de dados consideradas, conforme indicado no Gráfico 5.

Gráfico 5 - Quantitativos de trabalhos selecionados por base de dados.



Fonte: O Autor (2021).

Os artigos científicos encontrados estão compreendidos dos anos 1989 a 2021, compreendendo 24 anos diferentes, conforme Tabela 2.

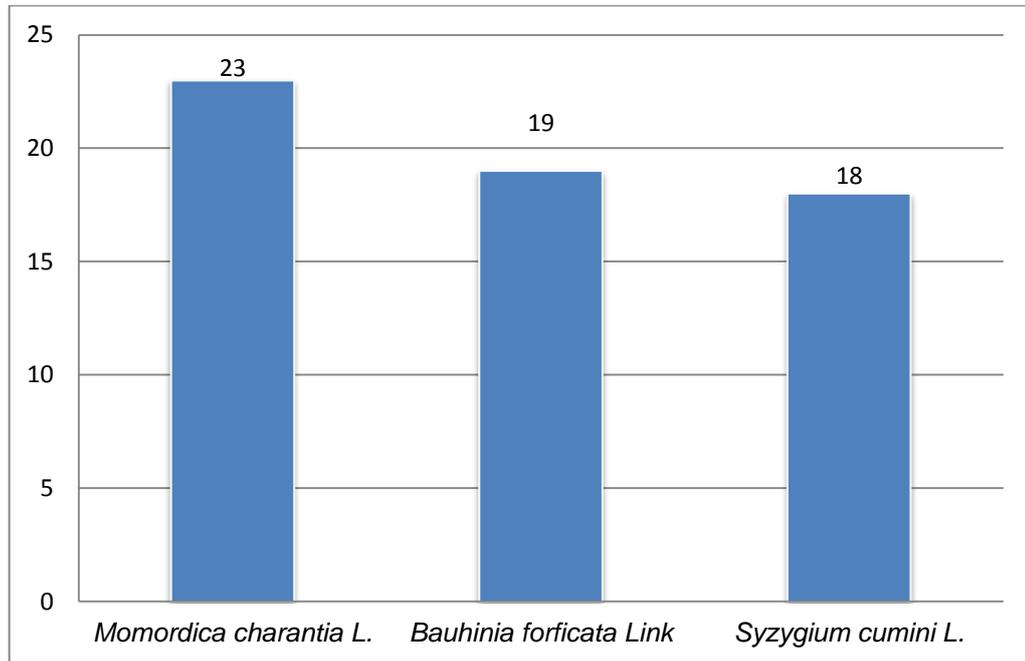
Tabela 2 – Anos dos artigos selecionados no levantamento realizado.

Anos	Quantidade de citações
1989	1
1997	1
2000	3
2001	2
2002	5
2003	4
2004	3
2005	6
2006	4
2007	5
2008	6
2009	6
2010	7
2011	2
2012	4
2013	5
2014	6
2015	4
2016	4
2017	6
2018	3
2019	4
2020	11
2021	3

Fonte: O Autor (2021).

O levantamento bibliográfico constatou 153 espécies vegetais com potencial terapêutico para o diabetes, sendo as três espécies mais citadas a *Momordica charantia* L., *Bauhinia forficata* Link e *Syzygium cumini* L., com 23, 19 e 18 citações, respectivamente, como demonstrado no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Quantitativo de citação das três espécies selecionadas.



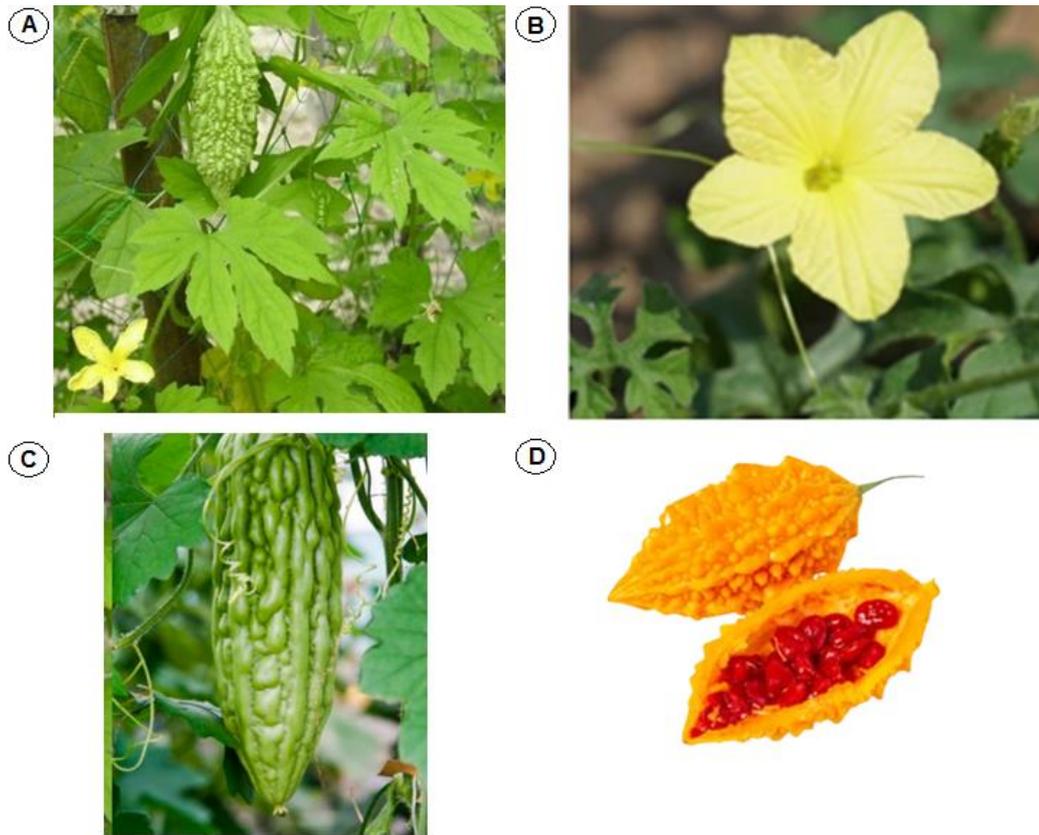
Fonte: O Autor (2021).

2.1.1 *Momordica charantia* L.

A espécie vegetal *Momordica charantia* L., conhecida popularmente no Brasil como melão-de-São Caetano, erva de São Caetano, melãozinho e fruta de cobra, é uma planta trepadeira que pertence à família botânica Cucurbitaceae. É uma espécie tipicamente presente nas regiões tropicais, particularmente Vietnã, Índia, China, África Oriental, Sul-Norte da Ásia e Américas Central e do Sul (GROVER; YADAV, 2004; LIU *et al.*, 2021; NEPOCEMO; PIETROBON, 2018; TRAN; PHAM; LE, 2020).

Seu nome é originado do latim *Momordica* que significa “mordida”. As folhas são recortadas em 5 a 6 lóbulos denteados, medindo de 4 a 12 cm de comprimento, e aparentam mordidas em suas bordas (Figura 17, A). As flores possuem coloração amarela medindo de 2,5 a 3,5 cm (Figura 17, B) e os frutos são do tipo cápsula carnosa deiscente, medindo entre 4 e 6 cm de comprimento, parecido com um pequeno melão de textura espinhosa. O fruto imaturo possui coloração esverdeada (Figura 17, C), se tornando amarelo quando maduro, abrindo-se e deixando a amostra as sementes achatadas envolvidas em arilo vermelho (Figura 17, D) (GROVER; YADAV, 2004; NEPOCEMO; PIETROBON, 2018; UFSC, 2020a).

Figura 17 – Espécie *Momordica charantia* L.



Legenda: A – Folha; B – Flor; C – Fruto imaturo; D – Fruto maduro.

Fonte: SHUTTERSTOCK, 2021a, 2021b; TRAN; PHAM; LE, 2020; UFSC, 2020a.

A *Momordica charantia* L. é muito nutritivo, seus frutos são fontes de vitamina C, vitamina A, vitamina E, vitaminas B1, B2, B3 e B9, potássio, cálcio, zinco, magnésio, fósforo e ferro, sendo uma boa fonte de fibra alimentar (JOSEPH; JINI, 2013).

A *Momordica charantia* L. tem sido amplamente avaliada em pesquisas científicas quanto a sua atividade biológica no diabetes mellitus. Estudos em animais e humanos sugerem que os frutos, sementes e as folhas desta planta possuem efeitos hipoglicêmicos (DANS *et al.*, 2007; NEPOCEMO; PIETROBON, 2018).

Kavimani e colaboradores (1997) observaram o perfil glicêmico da *Momordica charantia* L. em modelo experimental de indução de diabetes em camundongos Swiss pela administração intravenosa de 150 mg/kg de peso de estreptozotocina (STZ), uma nitrosureia tóxica para as células β pancreática em mamíferos. Foi observado que os animais tratados nas doses de 200, 400 e 800 mg/kg de peso com extrato em etanol dos frutos verdes de *M. charantia* L. apresentaram redução

significativa dos níveis glicêmicos no sangue após 4 horas da administração em relação ao grupo controle tratado apenas com tampão citrato.

Tais resultados corroboram com o estudo de Shetty e colaboradores (2005), que observaram ratos Wistar com diabetes induzida por 55 mg/kg de peso de estreptozotocina após tratados com *Momordica charantia* L. em pó a 10% de uma quantidade equivalente de amido de milho de uma dieta basal AIN-76 (63,5% de amido de milho, 20% de proteína, 10% de gordura, 3,5% de mistura mineral, 1% de mistura de vitaminas e 0,2% de cloreto de colina). Os animais foram divididos em grupos controle não diabéticos e diabéticos, e receberam ao longo do experimento a dieta basal AIN-76. Os grupos experimentais além da dieta receberam tratamento com *M. charantia* L. em pó ao longo do experimento. Após jejum noturno, o sangue dos animais foi coletado para medição de glicose em jejum e avaliação. Foi verificada uma redução de 30% no nível de glicose sanguínea em jejum destes animais em relação ao grupo controle diabéticos.

Além disso, foi observada diminuição significativa na excreção de urina e redução de 35% na excreção de açúcar na urina dos animais diabéticos, prevenindo em 25% a hipertrofia renal. Dessa forma, sugere-se que *Momordica charantia* L. apresenta um perfil hipoglicemiante, sendo capaz de prevenir a poliúria e evitar excreção adicional de açúcar na urina durante o diabetes.

Malekshahi e colaboradores (2019) avaliaram o efeito da suplementação na alimentação de ratos com o pó do fruto maduro de *Momordica charantia* L. a 10% e 20% após terem diabetes induzida pela injeção intraperitoneal de 35 mg/kg de peso de estreptozotocina após 16 horas de jejum. Após 6 semanas de tratamento, observaram que os animais tratados com o pó do fruto apresentaram níveis glicêmicos no sangue significativamente menores do que o grupo controle sem suplementação em sua dieta. Ainda foi verificado uma maior secreção de insulina pelos animais suplementados (2 IU) quando comparados com animais diabéticos não tratados (0,6 UI), e o retorno das atividades das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (GOT), alanina aminotransferase (GPT) e fosfatase alcalina (ALP) a níveis fisiológicos normais. Esses resultados indicam a atividade hipoglicêmica da espécie por atuar no pâncreas, regulando a secreção de insulina.

Kim e colaboradores (2020) avaliaram o efeito do extrato seco em etanol 70% do fruto verde de *Momordica charantia* L. em 62 pacientes DM tipo 2 tratados com 2.380 mg do extrato em pó na forma de cápsulas administradas 2 vezes ao dia por

12 semanas. O grupo controle recebeu cápsulas de placebo (maltodextrina, celulose microcristalina e outros componentes). Os indivíduos apresentaram redução significativa nos níveis de glicose em jejum e de resistência à insulina após a ingestão de *Momordica charantia* L. Os pacientes relataram como efeitos adversos a urina espumosa, erupções cutâneas e queixas gastrointestinais, como náuseas, desconforto abdominal e dor, sendo estes os efeitos adversos mais comuns. Além disso, 14 pacientes desistiram do estudo devido aos efeitos adversos ou a não adesão. Entretanto, nenhum efeito foi considerado grave.

Os efeitos adversos gastrointestinais e o perfil hipoglicêmico da espécie também foram relatados durante o estudo de Kumari, Dash e Behera (2018) com 75 pacientes com DM tipo 2. Após 8 semanas de tratamento com *Momordica charantia* L. os indivíduos tiveram controle eficaz da glicemia com uma dose de 1,5 mg e redução da HbA1c.

Rahman e colaboradores (2015) realizaram um estudo comparativo com pacientes DM tipo 2 tratados com um agente hipoglicemiante, a glibenclamida e com diferentes doses de *M. charantia* L.. Um total de 95 participantes foram divididos em 3 grupos sendo o grupo tratado com o pó liofilizado do fruto da planta sob forma de cápsulas nas doses de 2 e 4g/dia e com comprimido de glibenclamida na dose de 2,5 mg/dia. Após 10 semanas de tratamento, os resultados indicaram reduções significativas nos níveis de HbA1c entre os três grupos, sendo o grupo tratado com glibenclamida o de maior redução. Os pacientes que receberam *M. charantia* L. mostraram alterações favoráveis nos níveis de lipídeos no sangue e na diminuição do peso corporal, o que não foi verificado com o tratamento com glibenclamida. Segundo Scheffel e colaboradores (2004), a dislipidemia é um dos fatores envolvidos no desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes. É possível verificar no estudo que além do efeito hipoglicêmico nas duas doses investigadas, a espécie *Momordica charantia* L. aparenta ser benéfica também para a redução do perfil lipídico, o que auxiliaria os pacientes frente aos riscos de desenvolvimento das complicações diabéticas.

Miura e colaboradores (2004) em sua pesquisa com camundongos KK-Ay (mutação agouti) que apresentam resistência insulínica e obesidade moderada em modelo de diabetes induzida por estreptozotocina, averiguaram o efeito do tratamento com extrato aquoso liofilizado de *M. charantia* L. na dose 20 mg/kg de peso uma vez ao dia, 30 minutos antes da realização de exercícios físicos. Após 5

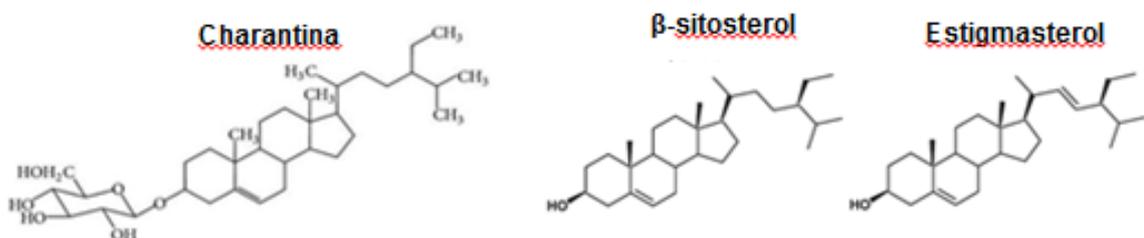
semanas de experimento, observou-se que o efeito hipoglicêmico da espécie era maior quando na realização de exercícios físicos comparado aos animais tratados, mas não submetidos a exercícios físicos. Sugerindo que *Momordica charantia* L. e exercícios físicos exerçam um efeito hipoglicêmico sinérgico. Reforçando a importância da prática regular de exercícios físicos para os diabéticos.

As ações hipoglicemiantes da espécie *M. charantia* L. evidenciadas nos estudos de atividade biológica, podem estar correlacionadas com os metabólitos secundários presentes em sua composição química. Estudos fitoquímicos descrevem a presença de diferentes classes de metabólitos biologicamente ativos, como os glicosídeos, saponinas, alcaloides, flavonoides, óleos essenciais, triterpenos, esteroides, taninos, carotenoides e proteínas bioativas (KATIYAR; SINGH; ALI, 2017; NKAMBO; ANYAMA; ONEGI, 2014).

Dentre os compostos químicos presentes na espécie *Momordica charantia* L., os principais responsáveis pela ação hipoglicemiante seriam a charantina, vicina e polipeptídeo-p (BASCH; GABARDI; ULBRICHT, 2003; DANS *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2020; NKAMBO; ANYAMA; ONEGI, 2014; PATEL *et al.*, 2012; RAMAN; LAU, 1996; SHANE-MCWHORTER, 2005; SHAPIRO; GONG, 2002; TRAN; PHAM; LE, 2020).

Em 1966, Lotlikar e Rao identificaram a charantina, isolada do fruto e semente da planta, que é um triterpenoide do tipo glicosídeo esteroidal, composto por uma porção de açúcar e uma de aglicona (Figura 18). Consiste em uma mistura, na proporção de 1:1, de glicosídeo de estigmasterol e glicosídeo de β -sitosterol. Já nesta época, era descrita que a administração oral ou intravenosa deste composto em coelhos produzia efeito hipoglicêmico (ANILAKUMAR; KUMAR; ILAIYARAJA, 2015; DESAI; TATKE, 2015; KATIYAR; SINGH; ALI, 2017; NAGAPPAN *et al.*, 2018; UPADHYAY; AGRAHARI; SINGH, 2015).

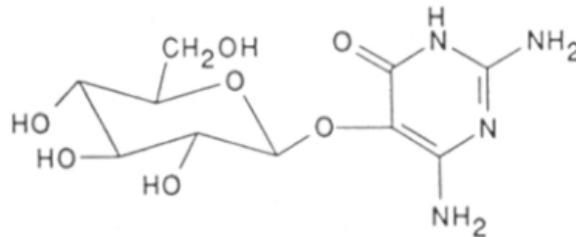
Figura 18 – Estrutura química da charantina, β -sitosterol e estigmasterol presentes na espécie *Momordica charantia* L.



Fonte: HALLING; SLOTTE, 2004; MOTA, 2019.

A vicina, alcaloide isolado nas sementes da espécie *Momordica charantia* L., é considerado um glicoalcaloide, possuindo em sua estrutura um nucleosídeo de pirimidina e um dos responsáveis pela ação hipoglicemiante desta espécie (Figura 19) (JOSEPH; JINI, 2013; TAN *et al.*, 2015).

Figura 19 - Estrutura química de vicina.



Fonte: RAMAN; LAU, 1996.

Estudos com outras espécies vegetais que apresentam em sua composição o alcaloide vicina, como *Vicia faba* L., conhecido como feijão de fava, evidenciaram um quadro de favismo, uma doença aguda caracterizada pela anemia hemolítica, em indivíduos com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase. Dessa forma, é importante alertar aos indivíduos deficientes desta enzima que evitem a ingestão dos frutos de *M. charantia* L. (JOSEPH; JINI, 2013; KUMAR *et al.*, 2010; RIZZELLO *et al.*, 2016).

O polipeptídeo-p, também denominado de insulina-p, foi isolado do fruto, da polpa e das sementes de *M. charantia* L. Possui peso molecular de 11.000 daltons, sendo composto por 17 dos 20 aminoácidos usuais, com um total de 166 resíduos. Possui semelhança estrutural com a insulina animal, tendo apenas um aminoácido a mais, a metionina. (BRAGANÇA, 1996; DANS *et al.*, 2007; SHAPIRO; GONG, 2002; TAN *et al.*, 2015).

O mecanismo de ação pelo qual a *Momordica charantia* L. exerce seu efeito hipoglicemiante não foi completamente elucidado. Algumas hipóteses surgiram dos resultados em estudos de avaliação farmacológica e justificam a atividade hipoglicemiante da espécie, como estímulo a secreção de insulina, diminuição da gliconeogênese hepática, preservação das células de ilhotas pancreáticas, promoção da captação periférica de glicose e diminuição da absorção de glicose intestinal (BASCH; GABARDI; ULBRICHT, 2003; CHANG *et al.*, 2013; DANS *et al.*,

2007; DHAM *et al.*, 2006; FUANGCHAN *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2020; KUMARI; DASH; BEHERA, 2018; NKAMBO; ANYAMA; ONEGI, 2014; RAMAN; LAU, 1996).

A planta deve ser evitada na gravidez, por ser abortiva e utilizada com muita cautela em mulheres que amamentam, já que seus constituintes ativos são excretados no leite (PAHLAVANI *et al.*, 2019; SHAPIRO; GONG, 2002).

Além dos efeitos adversos demonstrados pelo estudo realizado por Kim e colaboradores (2020) como a ocorrência de queixas gastrointestinais, urina espumosa e erupções cutâneas, a infertilidade foi identificada no estudo de Tumkiratiwong e colaboradores (2014) ao avaliar o efeito de altas doses (400 e 800 mg/kg) do extrato em etanol das sementes de *M. charantia* em ratos Wistar machos durante 42 dias. Entretanto, esse efeito não foi relatado em humanos.

Interações medicamentosas com agentes hipoglicemiantes orais foram apontadas, assim deve-se ter cautela com o uso concomitante (BRASIL, 2010).

Em 2009, o Ministério da Saúde divulgou a RENISUS que reúne 71 espécies vegetais, dentre elas a *Momordica charantia* L. que apresenta um amplo e relevante perfil terapêutico, por demonstrar além da atividade hipoglicêmica, atividade anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, antibacteriana, hipocolesterolêmica, antiulcerogênica, anticancerígena, antiobesidade e cardioprotetora (KATIYAR; SINGH; ALI, 2017; MARQUES *et al.*, 2013; PAHLAVANI *et al.*, 2019; TRAN; PHAM; LE, 2020).

2.1.2 *Bauhinia forficata* Link

A espécie vegetal *Bauhinia forficata* Link, conhecida popularmente no Brasil como pata-de-vaca, unha-de-vaca, casco-de-vaca, mororó, pata-de-boi, pertence à família botânica Fabaceae. É uma espécie nativa da América do Sul. No Brasil, é encontrada nas regiões Sudeste, Nordeste e Sul (Figura 20) (MAFFIOLETTI *et al.*, 2012; MARQUES *et al.*, 2012; SILVA-LÓPEZ; SANTOS, 2015).

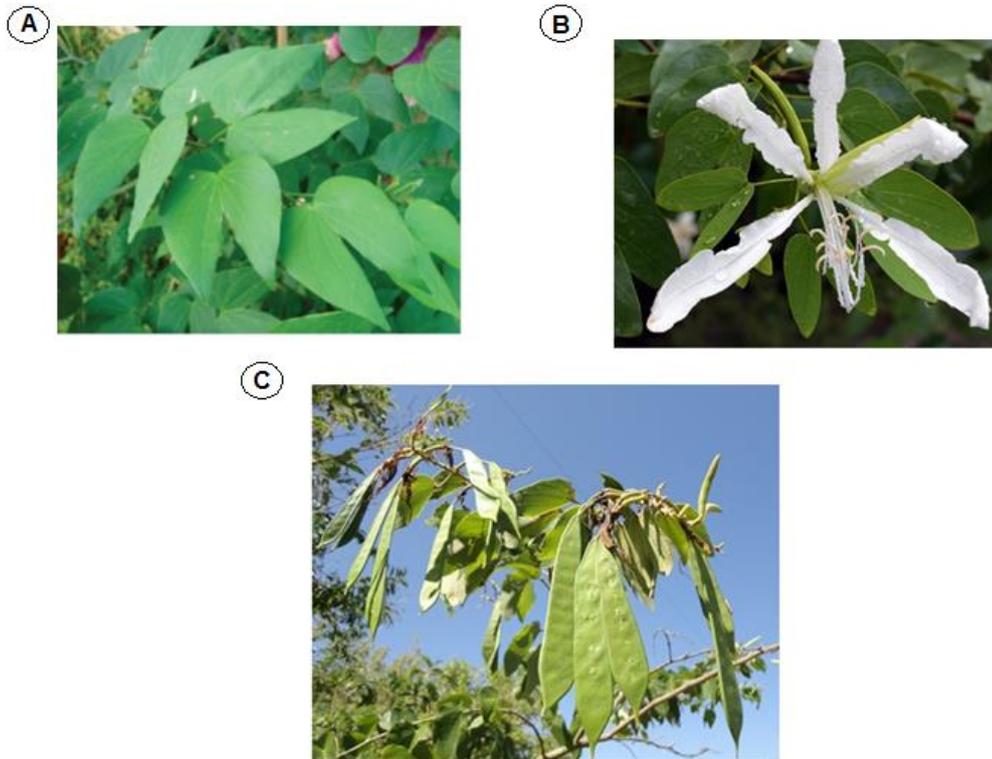
Figura 20 – Distribuição geográfica brasileira de *Bauhinia forficata* Link.



Fonte: JARDIM, 2019.

As folhas são bilobadas, ou seja, divididas em dois lobos que atingem a metade do comprimento da lâmina, dando o aspecto de uma pata de vaca (Figura 21, A). Possuem flores com pétalas brancas e glabras (Figura 21, B). O fruto é do tipo legume achatado, linear, de coloração escura, com 15 a 25 cm de comprimento (Figura 21, C). A presença de espinhos e flores exclusivamente brancas são sua principal característica morfológica, facilitando sua diferenciação entre as outras espécies do gênero *Bauhinia* (MAFFIOLETTI *et al.*, 2012; PONTES *et al.*, 2017; SILVA-LÓPEZ; SANTOS, 2015).

Figura 21 – Espécie *Bauhinia forficata* Link.



Legenda: A – Folha; B – Flor; C – Fruto.
 Fonte: DOMINGOS; JÚNIOR, 2016; UFSC, 2020b.

As folhas desta espécie são frequentemente utilizadas pela população na forma de chás. Além disso, as pétalas frescas são comestíveis *in natura*, sendo adocicadas ou adicionadas em doces, geleias e compotas (MARQUES *et al.*, 2013; SILVA-LÓPEZ; SANTOS, 2015).

A *Bauhinia forficata* está entre as plantas medicinais mais comercializadas no Brasil. Devido ao grande uso popular da espécie, vários estudos vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de comprovar as propriedades farmacológicas da espécie, visando uma nova opção terapêutica para tratamento do diabetes (MARQUES *et al.*, 2013).

Marques e colaboradores (2013) afirmam que Juliane, foi a primeira pesquisadora a relatar nos anos de 1929 e posteriormente 1931, sobre a atividade hipoglicemiante dessa espécie vegetal em pacientes diabéticos tratados com extrato aquoso por via oral.

Russo e colaboradores (1990) observaram os efeitos da ingestão diária de uma infusão de *B. forficata* (3 g de folhas) 16 pacientes diabéticos tipo 2. Durante os 56 dias de acompanhamento os pacientes não apresentaram efeito hipoglicemiante.

Silva e colaboradores (2002) encontraram resultados contrários ao estudo anterior ao avaliarem o efeito da fração butanólica das folhas de *B. forficata* em ratos Wistar em modelo experimental de diabetes induzida pela administração intravenosa de 70 mg/kg de peso de aloxano, um agente tóxico para as células β pancreáticas. A glicose dos animais foi medida antes do tratamento e após 1, 2 e 3 horas após o tratamento com a fração de n-butanol de *B. forficata* nas doses de 400, 500, 600 e 800 mg/kg por peso por via oral. Foi observado redução dose-dependente do nível de glicose no sangue dos animais diabéticos tratados com a espécie em relação ao grupo controle.

Resultados similares foram observados nos estudos de Pepato e colaboradores (2002) ao avaliarem os efeitos hipoglicêmicos do tratamento oral da decocção das folhas de *Bauhinia forficata* (150 gramas de folhas frescas/ 1 litro de água, 5 minutos) em ratos Wistar diabéticos induzidos por 40 mg/kg estreptozotocina na veia jugular. Após 31 dias de tratamento, os animais diabéticos submetidos ao pré-tratamento com *B. forficata* mostraram uma significativa redução na glicose plasmática, nos níveis de glicose e ureia urinária em relação aos animais diabéticos não tratados com a planta.

Lino e colaboradores (2004) avaliaram a atividade farmacológica de diferentes extratos das folhas de *B. forficata* em ratos Wistar com diabetes induzida por aloxano (60 mg/kg de peso). Os animais foram divididos em grupos e tratados por via oral durante 7 dias com doses de 200 e 400 mg/kg de extrato aquoso, etanólico e hexânico das folhas de *Bauhinia forficata* Link. Os resultados do tratamento com a espécie foram comparados com grupo de animais tratados com hipoglicemiante glibenclamida na dose de 5 mg/kg. Todos os animais apresentaram redução significativa da hiperglicemia em relação ao grupo não tratado. O extrato aquoso das folhas de *B. forficata* reduziu a hiperglicemia em 60 e 64%, o etanólico em 42 e 55% nas doses de 200 e 400 mg/kg, respectivamente. O extrato hexânico de 400 mg/kg e a glibenclamida 5 mg/kg reduziram a hiperglicemia em 45 e 54%, respectivamente. Além disso, houve redução do perfil lipídico dos animais, o que contribuiu para a redução da hiperlipidemia.

A infusão de folhas da *B. forficata* foi avaliada por Moraes e colaboradores (2010) com 20 usuários portadores de DM tipo 2 durante 75 dias. A glicemia de jejum foi avaliada quinzenalmente, durante os 75 dias. Os dados demonstraram que os participantes que utilizaram a infusão obtiveram uma

diminuição significativa no seu perfil glicêmico durante o período de estudo em relação ao grupo de participantes que não fizeram uso de nenhum tipo de chá durante a observação; sendo a média inicial glicêmica de 131,8 mg/dL e ao final dos 75 dias foi de 110,5 mg/dL.

Em 2014, Zaccaron e colaboradores acompanharam por 6 meses indivíduos portadores de diabetes tipo 2 cadastrados no Programa SIS Hiperdia. Dentre os participantes, 22 indivíduos faziam uso da infusão de folhas de *B. forficata* e 21 indivíduos compondo o grupo controle que não faziam uso da referida infusão. O grupo teste foi orientado para que utilizasse 1 colher de sobremesa de folhas bem picadas de *B. forficata* com água fervendo o suficiente para uma xícara de tamanho médio por três minutos. O chá deveria ser bebido na dose de uma xícara três vezes ao dia, sendo uma em jejum e as demais antes das principais refeições. Ao final da observação verificou-se que o grupo que utilizou a infusão da planta apresentou redução significativa no nível glicêmico.

Apesar de haver estudos controversos em relação ao efeito hipoglicemiante da planta, grande parte das pesquisas apresentam resultados sugestivos desta atividade. A discordância apresentada pode refletir diferentes aspectos, como o modelo experimental empregado, a metodologia de preparação dos extratos, as diferentes doses e vias de administração utilizadas, fatores ambientais, variações sazonais, além das condições de cultivo e armazenamento da planta. Esses fatores podem influenciar qualitativamente e quantitativamente nos metabólitos responsáveis pela atividade terapêutica da espécie vegetal (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; MARQUES *et al.*, 2013).

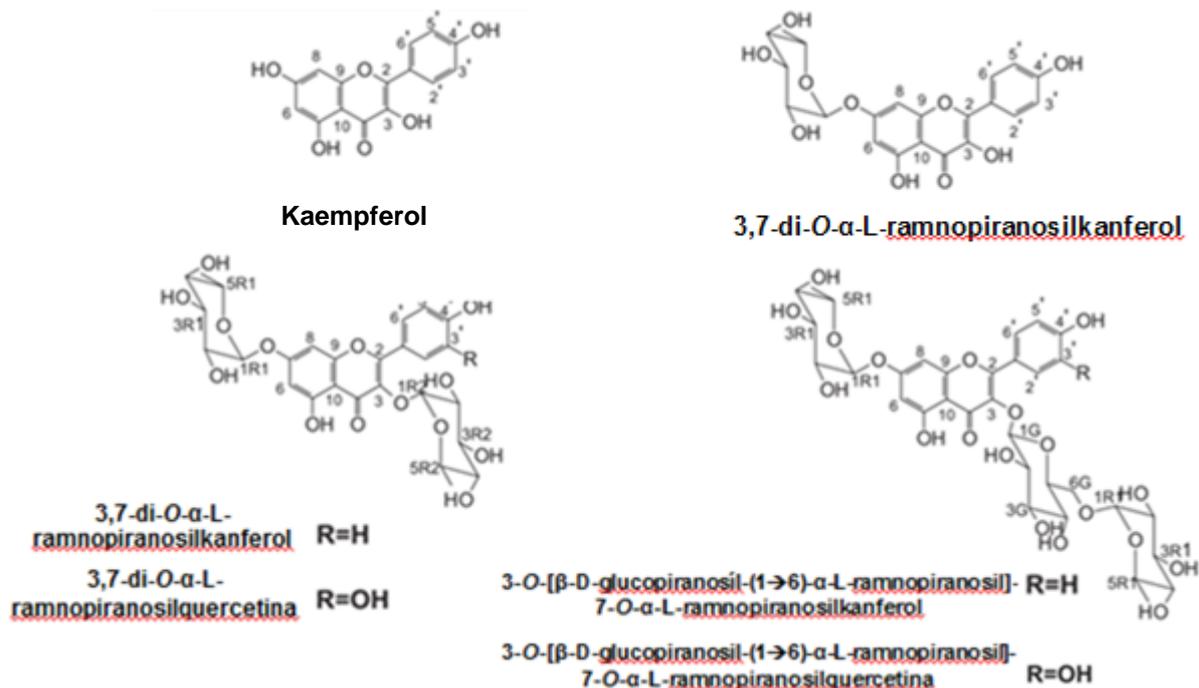
Estudos ainda apontam que a espécie *B. forficata* tem um significativo potencial antioxidante relevante na prevenção das complicações do diabetes resultantes do estresse oxidativo, como as cardiovasculares (GOMES *et al.*, 2018; SAAD *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2012).

A *B. forficata* apresenta diferentes constituintes químicos, que incluem as lactonas, alcaloides, terpenoides, glicolipídeos, esteroides, taninos, mucilagens, óleos essenciais (monoterpenos α e β -pineno, sabineno e β -ocimeno, sesquiterpenos β -elemeno, α -copaeno, germacrenobícíclico, α -humuleno, isômeros do copeno e β -cariofileno) e flavonoides, sendo estes, livres e glicosilados, os principais compostos químicos da espécie vegetal (MAFFIOLETTI *et al.*, 2012;

MARQUES *et al.*, 2013; PIZZOLATTI *et al.*, 2003; SAAD *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2018).

Pizzolatti e colaboradores (2003) isolaram e identificaram constituintes químicos presentes nas flores e folhas desta espécie, como o kanferol e 5 flavonoides glicosilados contendo os flavonóis kanferol e quercetina como agliconas. O glicosídeo 7-O- α -L-ramnopiranosilkanferol foi obtido a partir de extrato em n-butanol das flores de *B. forficata* e o β -sitosterol, kanferol, 3,7-di-O- α -L-ramnopiranosilkanferol, 3,7-di-O- α -L-ramnopiranosilquercetina, 3-O-[β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -L-ramnopiranosil]-7-O- α -L-ramnopiranosilkanferol e 3-O-[β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -L-ramnopiranosil]-7-O- α -L-ramnopiranosilquercetina, isolados do extrato em acetato de etila e n-butanol das folhas da planta (Figura 22).

Figura 22 – Estrutura química dos compostos presentes nas flores e folhas de *B. forficata* Link.

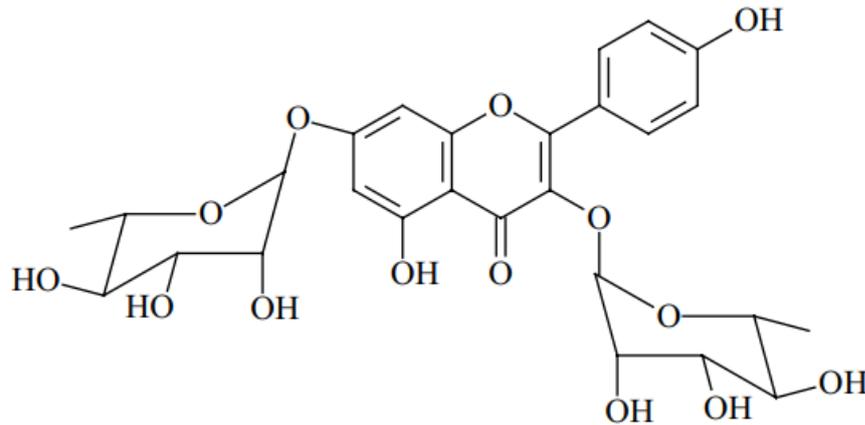


Fonte: PIZZOLATTI *et al.*, 2003.

Na Figura 23, está representado o constituinte químico 3,7-di-O- α -L-ramnopiranosilkanferol, chamado de kaempferitrina, um flavonoide pertencente à subclasse dos flavonóis, é considerado por diferentes autores como o possível constituinte químico responsável pela ação hipoglicemiante da *B. forficata* Link, estando presente apenas nas folhas da planta, sendo considerado um marcador químico para o controle de qualidade da espécie (CARRASCO, 2014; CECHINEL-

ZANCHETT; ANDRADE; CECHINEL-FILHO, 2018; ENGEL *et al.*, 2008; JORGE *et al.*, 2004; LUSA; BONA, 2009; MARMITT; REMPEL, 2016; MARQUES *et al.*, 2012; PINHEIRO *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2012; SOUSA *et al.*, 2004; SOUZA *et al.*, 2018).

Figura 23 - Estrutura química da kaempferitrina.



Fonte: MENEZES *et al.*, 2007.

O mecanismo de ação da *B. forficata* não está elucidado, porém diferentes autores apontam alguns possíveis mecanismos para sua ação no diabetes, como a estimulação da captação de glicose pelos tecidos periféricos, inibição da reabsorção de glicose pelos rins, inibição da enzima insulinase, que reduz o catabolismo da insulina e inibição da α -glicosidase, enzima atuante na digestão dos carboidratos (JORGE *et al.*, 2004; MARQUES *et al.*, 2013; PONTES *et al.*, 2017; SAAD *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2002; SILVA *et al.*, 2012; TADERA *et al.*, 2006).

A planta deve ser utilizada com cautela no uso concomitante com hipoglicemiantes orais, pois pode potencializar a ação destes (PAIXÃO *et al.*, 2016).

Além de sua ação no diabetes, diferentes autores afirmam que possuem atividade diurética, hipocolesterolemia, antimicrobiana, tônica, antioxidante, adstringente, hepatoprotetora, cicatrizante, anti-inflamatória, antialérgica e expectorante (DOMINGOS; JÚNIOR, 2016; LUSA; BONA, 2009; SOUZA *et al.*, 2018).

A *B. forficata* está presente na RENISUS divulgada pelo Ministério da Saúde, porém a espécie ainda não consta em monografias oficiais (MARQUES *et al.*, 2013; SAAD *et al.*, 2018).

2.1.3 *Syzygium cumini* L.

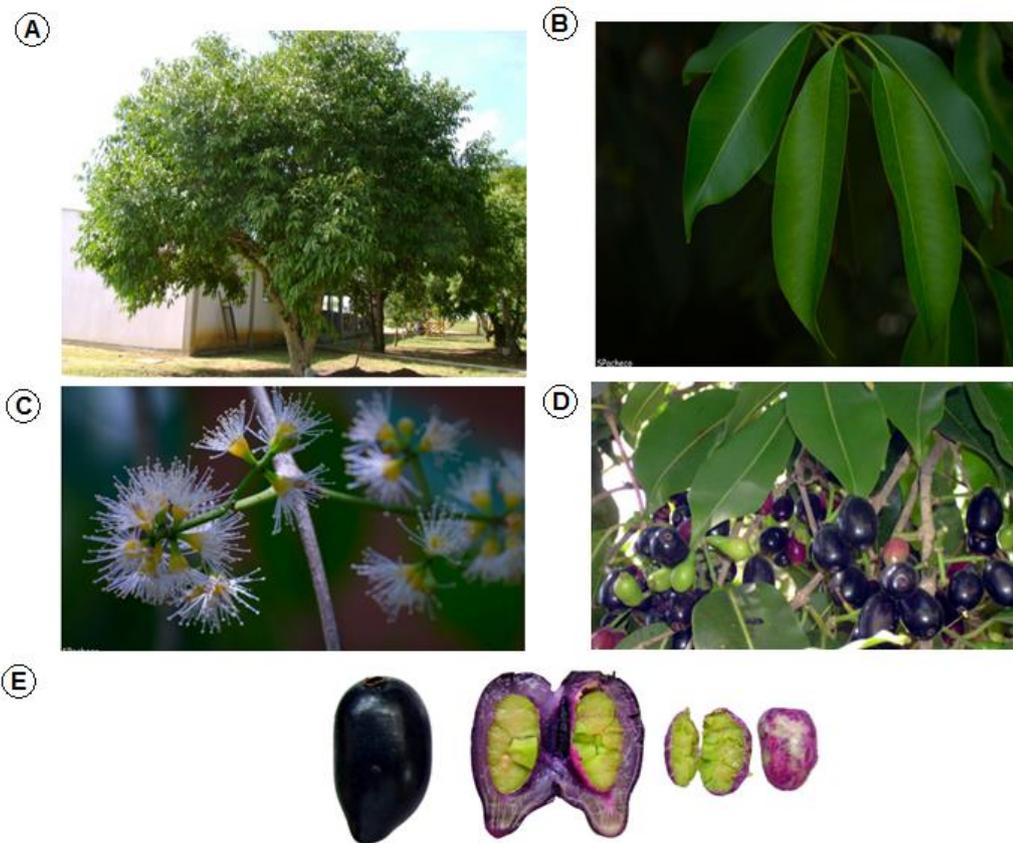
A espécie vegetal *Syzygium cumini* L. pertence à família botânica Myrtaceae, sendo popularmente conhecida como jabolão, jamelão, jambo, ameixa-roxa, azeitona-do-nordeste, azeitona, entre outros. A espécie possui sinônimos científicos como *Syzygium jabolana* e *Eugenia jabolana* (CHHIKARA *et al.*, 2018; SAAD *et al.*, 2018).

É uma árvore nativa da Índia que foi introduzida em muitos países tropicais da África e América Latina, incluindo o Brasil, onde pode ser encontrada nas regiões Sudeste, Nordeste e Norte. Citada em uma obra portuguesa de 1563, acredita-se que foi introduzida no ocidente durante o período colonial (MIGLIATO *et al.*, 2007; SAAD *et al.*, 2018).

O termo *Syzygium* é derivado do grego *syzygos* que significa “unido” e faz referência às folhas emparelhadas e *cumini* refere-se a *cuminum*, termo latino que significa cominho fazendo referência ao aroma da planta (SAAD *et al.*, 2018).

É uma árvore de grande porte que pode chegar a até 10 metros de altura, com copa ampla e muito ramificada (Figura 24, A). As folhas são simples, pecioladas e lanceoladas (Figura 24, B). As flores possuem coloração branca a creme (Figura 24, C). Os frutos são do tipo baga (Figura 24, D e E) e, inicialmente, possuem coloração branca, tornando-se vermelho e posteriormente arroxeados, quase preto, quando maduro, apresentando uma única semente, que é envolvida por uma polpa carnosa, comestível e doce, mas adstringente, sendo, geralmente, agradável ao paladar. A acidez e a cor dos frutos provavelmente se devem à presença de ácido gálico e antocianinas, respectivamente (ALBERTON *et al.*, 2001; AYYANAR; SUBASH-BABU, 2012; BRASIL, 2002; VIZZOTTO; PEREIRA, 2008).

Figura 24 – Espécie vegetal *Syzygium cumini* L.



Legenda: A – Árvore; B – Planta; C – Flor; D – Fruto; E – Fruto e semente.
 Fonte: PACHECO, 2021; VIZZOTTO; PEREIRA, 2008.

O fruto no Brasil é consumido comumente *in natura*, enquanto na Índia além de consumido *in natura*, é usado em preparações de doces, tortas, licores, vinhos, vinagre, geleias, entre outros (BRASIL, 2002; VIZZOTTO; PEREIRA, 2008).

A *Syzygium cumini* é amplamente usada na medicina popular para diferentes doenças, dentre elas o diabetes. Dessa forma, tem-se realizado estudos para comprovação de suas ações farmacológicas, assim como, seus constituintes químicos (ALBERTON *et al.*, 2001).

Sharma e colaboradores (2003) realizaram um estudo com coelhos albinos com diabetes mellitus induzido por 80 mg/kg de peso de aloxano. Os animais foram divididos em grupos pré-diabéticos, diabéticos leves e severos sendo tratados por via oral com extrato etanólico de sementes de *S. cumini* L., por 1, 7 e 15 dias, respectivamente, com doses de 50, 100 e 200 mg/kg. Foi observado que a dose de 100 mg/kg apresentou a melhor atividade hipoglicêmica, sendo então a dose selecionada para tratamento dos coelhos diabéticos leves e severos na

continuidade do experimento durante 15 dias. Os resultados obtidos mostraram que o tratamento com extrato etanólico das sementes de *S. cumini* em todas as doses foi capaz de reduzir o nível de glicose no sangue, sendo a dose de 100 mg/kg a de maior eficácia, reduzir a hemoglobina glicada em coelhos diabéticos leves e severos e aumentar os níveis de insulina plasmática. Além disso, houve alterações lipídicas significativas como hipocolesterolemia, hipotrigliceridemia e aumento do nível de HDL-c.

Os mesmos pesquisadores, em 2006, avaliaram no mesmo modelo experimental em coelhos diabéticos por aloxano, o efeito do extrato aquoso e etanólico da polpa da fruta de *Syzygium cumini* L. Os animais foram categorizados em diabéticos e diabéticos severos, sendo tratados por 7 dias e 15 dias, respectivamente com os extratos nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg de peso corporal. Ao fim do estudo, os resultados apontaram uma redução na glicemia, e a dose de 100 mg/kg com efeito máximo mais significativo em ambos os extratos, sendo o extrato aquoso mais eficaz do que o extrato etanólico na redução da glicemia em jejum. A dose de 100 mg/kg do extrato aquoso produziu 26,9% e 37,1% de redução da glicemia em coelhos diabéticos e diabéticos graves, respectivamente em relação ao grupo controle. Além disso, foi observado que o efeito hipoglicemiante do extrato aquoso nesta dose foi maior quando comparado com o grupo tratado com tolbutamina (250 mg/kg, via oral) como demonstrado na Tabela 3 (SHARMA *et al.*, 2006).

Schoenfelder e colaboradores (2010) avaliaram o efeito hipoglicêmico e hipolipidêmico do extrato bruto hidroalcoólico das folhas de *S. cumini* L. em ratos Wistar com diabetes induzido por uma injeção intraperitoneal de 200 mg/kg de aloxano. Os animais foram tratados com o extrato nas doses de 125, 250 and 500 mg/kg por via oral. Antes e após 1, 2 e 3 horas do tratamento com extrato os animais tiveram seu sangue coletado para quantificação da glicemia. Observou-se redução significativa de glicose com o extrato de *S. cumini* L. em relação ao grupo controle, sendo os melhores resultados obtidos 2 horas após o tratamento nas doses de 125 e 250 mg/kg, sendo o efeito de 250 mg/kg em 2 horas mais significativo do que o apresentado pelo grupo tratado com glibenclâmida (200 mg/kg, via oral). O estudo também evidenciou a redução do nível de triglicérides nas doses de 125 e 500 mg/kg após 3 horas da administração do extrato e de colesterol na dose de 125 mg/kg. O efeito hipolipidêmico observado é importante, pois reflete a capacidade da

espécie em reverter a dislipidemia associada ao diabetes, além de prevenir as complicações cardiovasculares, prevalentes em diabéticos.

Apesar de estudos mais recentes apontarem a atividade hipoglicemiante da espécie, há também na literatura científica mais antiga estudos realizados que não evidenciaram tal atividade. Os resultados de Pepato e colaboradores (2001) em seu estudo com ratos Wistar com diabetes induzida por via jugular de 40 mg/kg de estreptozotocina e tratados por 17 dias com a decocção de folhas de *S. cumini* L. (150 gramas de folhas frescas em 1 litro de água) não observou redução significativa na glicose sanguínea em relação ao grupo controle.

O mesmo resultado foi evidenciado por Mazzanti e colaboradores (2003) utilizando o modelo experimental de indução de diabetes por 150 mg/kg de peso por via intraperitoneal de aloxano em ratas Wistar. Os animais tratados diariamente por 30 dias com o extrato aquoso da casca de *Syzygium cumini* na dose de 1g/kg, não apresentaram diminuição do nível de glicose no sangue quando comparados ao grupo controle.

Esses resultados negativos podem ser justificados devido à época em que as partes da espécie vegetal foram coletadas, a forma e a concentração dos extratos utilizados, a parte da espécie utilizada, o método empregado, as condições ambientais que interferem nos constituintes químicos, impactando na qualidade e quantidade e, assim, na atividade biológica (MAZZANTI *et al.*, 2003; PEPATO *et al.*, 2001).

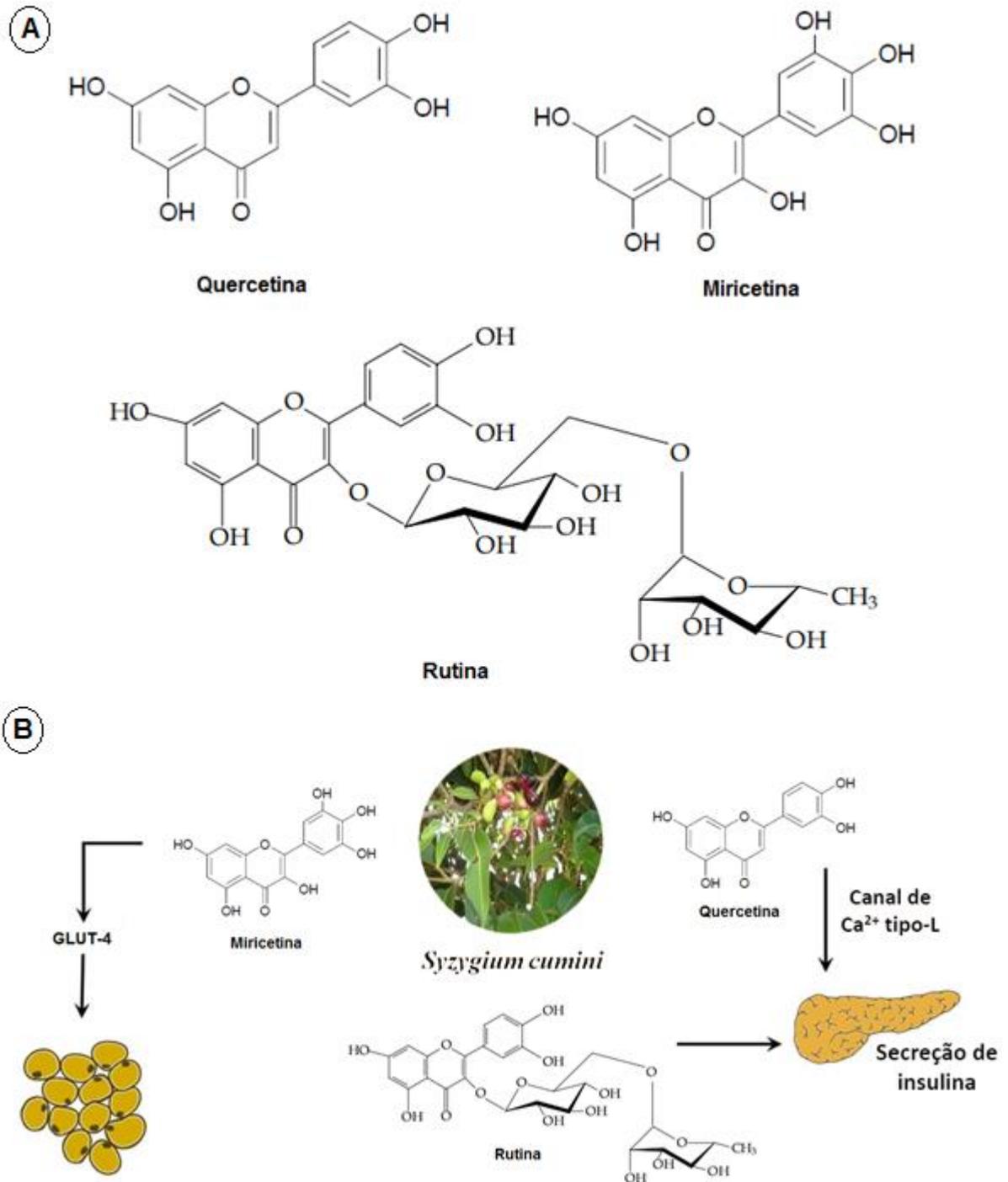
Essa espécie apresenta variabilidade de constituintes químicos nas diferentes partes do vegetal. Nas folhas foram identificados flavonoides, como kaempferol, miricetina e quercetina, ácidos fenólicos, como ácido clorogênico, ácido elágico, ácido gálico e ácido ferúlico e terpenóides, como o β -sitosterol. Nas cascas são encontrados ácidos fenólicos, como ácido elágico e ácido gálico, terpenos, como β -sitosterol, ácido betulínico e friedelina e flavonoides como quercetina, kaempferol e miricetina. Nas flores foram descritos os flavonoides kampferol, miricetina, isoquercetina, quercetina e di-hidromiricetina, ácido elágico e triterpeno ácido oleanólico. No fruto foram achados o ácido gálico e antocianinas, como cianidina, petunidina e delfinidina. Nas sementes foram identificados o flavonoide quercetina, taninos, como ácido gálico, corilagina, 3,6-hexahidroxidifenoilglucose, 4,6-hexahidroxidifenoilglucose, 1-galoilglucose e 3-galoilglucose, o alcaloide jambosina, os glicosídeos jambolina ou antimelina e o óleo essencial contendo α e β -pineno,

canfeno, mirceno, limoneno, *cis*-ocineno, *trans*-ocineno, γ -terpineno, acetato de bornila, α -copaeno, α -humuleno e candineno (AYYANAR; SUBASH-BABU, 2012; BALIGA *et al.*, 2011; CHAGAS *et al.*, 2015; CHHIKARA *et al.*, 2018; MIGLIATO *et al.*, 2006; MIGLIATO *et al.*, 2007; SAAD *et al.*, 2018; SWAMI *et al.*, 2012; YARNELL; ABASCAL; ROUNTREE, 2009).

Os constituintes químicos responsáveis pela ação hipoglicemiante ainda não foram confirmados. Porém, diferentes autores atribuem em seus estudos a rutina, quercetina, miricetina, jambosina e jambolina como possíveis constituintes químicos que exerceriam tal atividade (AYYANAR; SUBASH-BABU, 2012; AYYANAR; SUBASH-BABU; IGNACIMUTHU, 2013; BARDY *et al.*, 2013; CHAGAS *et al.*, 2015; JADHAV; PUCHCHAKAYALA, 2012; LIU *et al.*, 2007; ONG; KHOO, 2000; SHARMA *et al.*, 2008; SWAMI *et al.*, 2012).

Ensaio farmacológico com os flavonóis rutina, quercetina, miricetina encontrados na espécie correlacionam sua estrutura fenólica ao efeito hipoglicemiante (Figura 25, A). A quercetina tem como provável mecanismo de ação a estimulação da secreção de insulina pela ativação dos canais de cálcio do tipo L nas células β pancreáticas. Estudos sugerem que a rutina possua mecanismo similar ao da quercetina. A miricetina possivelmente reduz a hiperglicemia aumentando a expressão do transportador de glicose GLUT-4 tanto no músculo esquelético como no tecido adiposo (Figura 25, B) (BARDY *et al.*, 2013; BECHO; MACHADO; GUERRA, 2009; CHAGAS *et al.*, 2015; COUTINHO; MUZITANO; COSTA, 2009; HOFFMANN-RIBANI; RODRIGUEZ-AMAYA, 2008; LIMA; OLIVEIRA; NAGEM, 2003; SAAD *et al.*, 2018).

Figura 25 – Estrutura química e possíveis mecanismos de ação da quercetina, miricetina e rutina.



Fonte: Adaptado de CHAGAS *et al.*, 2015; PEDRIALI, 2005; SAGRAWAT; MANN; KHARYA, 2006.

O alcaloide jambosina e o glicosídeo jambolina são encontrados na semente de *Syzygium cumini*, sendo a jambolina apontada como supressora na interrupção da conversão do amido em açúcar em caso excessivo de glicose (AYYANAR; SUBASH-BABU, 2012; SIMÕES *et al.*, 2017; SWAMI *et al.*, 2012).

O mecanismo de ação da *Syzygium cumini* ainda não foi esclarecido. Entretanto, os diversos estudos propõem que o efeito hipoglicemiante pode se dar pela estimulação da secreção de insulina pelo pâncreas e pelo aumento da captação de glicose pelos tecidos, modo similar as sulfonilureias e biguanidas. Além disso, sugere-se um efeito protetor das células β pancreáticas através do desenvolvimento de células insulino-positivas a partir das células epiteliais do ducto pancreático; inibição da insulinase no fígado e nos rins; supressão da atividade da α -amilase pancreática; estimulação na expressão de GLUT-4 no tecido adiposo e no músculo esquelético; possível interrupção da conversão do amido em açúcar pelo glicosídeo jambolina (AYYANAR; SUBASH-BABU, 2012; AYYANAR; SUBASH-BABU; IGNACIMUTHU, 2013; BALIGA *et al.*, 2011; BALIGA *et al.*, 2013; CHAGAS *et al.*, 2015; HELMSTÄDTER, 2008; MAZZANTI *et al.*, 2003; SAAD *et al.*, 2018; SWAMI *et al.*, 2012; ZULCAFLI *et al.*, 2020).

Além da atividade hipoglicêmica, é descrito a espécie vegetal as atividades antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antiviral, antidiarreico, diurética, gastroprotetora, hepatoprotetora e hipolipidêmica (AYYANAR; SUBASH-BABU, 2012; AYYANAR; SUBASH-BABU; IGNACIMUTHU, 2013; MIGLIATO *et al.*, 2007; SAAD *et al.*, 2018). A *Syzygium cumini* atualmente está presente na RENISUS, apresentando potencial farmacológico e terapêutico para gerar produtos de interesse ao SUS (BRASIL, 2009).

2.1.4 Papel do farmacêutico no cuidado ao paciente diabético e no uso de plantas medicinais e fitoterápicos

O profissional farmacêutico possui um papel importante no cuidado ao paciente diabético. Através da atenção farmacêutica, o farmacêutico tem o contato direto com o paciente, sendo um profissional de saúde acessível para a comunidade (BARROS; SILVA; LEITE, 2020; BRASIL, 2007; FRANCO; JESUS; ABREU, 2020).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS):

A atenção farmacêutica focaliza as atitudes, os comportamentos, as preocupações, a ética, as funções, os conhecimentos, as responsabilidades e as competências do farmacêutico na provisão de terapia medicamentosa,

com a meta de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e qualidade de vida do usuário (OMS, 2004, p. 69).

A acessibilidade do paciente diabético ao profissional farmacêutico é extremamente importante, pois é possível minimizar as complicações relacionados aos medicamentos, como as dificuldades na forma de administração e possíveis interação medicamentosa, assim como receber a orientação adequada sobre a diabetes e suas consequências. O vínculo farmacêutico e paciente diabético pode levar a um maior sucesso no controle da doença, evitando o surgimento de complicações e seu agravamento, reduzindo o número de internações hospitalares e a mortalidade. O farmacêutico pode atuar por meio de campanhas de saúde ou através da avaliação dos níveis de glicemia em farmácias e drogarias, e quando necessário encaminhar o paciente ao médico, contribuindo para a redução de número de complicações causadas pela hiperglicemia, contribuindo de forma efetiva na melhor qualidade de vida do paciente (GUIDONI, 2009; LASERI; SOUZA, 2007).

A orientação farmacêutica promove diversos benefícios aos usuários, como prevenção e resolução dos problemas relacionados aos medicamentos (PRMs), melhoria dos resultados clínico-terapêuticos, favorecimento da aderência ao medicamento e ampliação da qualidade de vida do usuário (BARROS; SILVA; LEITE, 2020; LASERI; SOUZA, 2007).

No Brasil, o uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças e a automedicação são práticas comuns. Existe o pensamento intrínseco na sociedade de que plantas são inofensivas e, sendo assim, não causarão danos à saúde (AMORIM *et al.*, 2007; CAPASSO *et al.*, 2000; MACHADO *et al.*, 2014; SCHWAMBACH; AMADOR, 2007).

Segundo Silveira, Bandeira e Arrais (2008), a utilização inadequada de uma planta, mesmo que esta apresente baixa toxicidade, pode induzir o desenvolvimento de efeitos adversos. Várias causas podem justificar o surgimentos de efeitos adversos por plantas medicinais e fitoterápicos, como a falta de conhecimento a respeito de condições de cultivo, identificação incorreta da espécie vegetal, forma de preparo incorreta, o esquema posológico, as características do paciente, como idade, sexo e condições fisiológicas e, em especial, as interações medicamentosas e/ou alimentares (BALBINO; DIAS, 2010; CORDEIRO; CHUNG; MACHADO *et al.*, 2014; NICOLETTI *et al.*, 2007; SACRAMENTO, 2005).

O uso racional das plantas medicinais e fitoterapia podem contribuir para a qualidade de vida dos usuários, contudo para que isso ocorra é essencial a orientação correta quanto ao seu uso. Neste contexto, o farmacêutico pode realizar a orientação aos pacientes quanto ao uso de plantas medicinais e/ou fitoterápicos durante a atenção farmacêutica, orientando o paciente quanto à forma correta de preparo, dose e tempo de tratamento indicados e possíveis interações medicamentosas que possam ocorrer durante seu uso. Assim, o farmacêutico terá o contato direto com o paciente buscando promover a eficácia do tratamento (CARVALHO; OLIVEIRA; SIQUEIRA, 2021; MACHADO *et al.*, 2014; NICOLETTI *et al.*, 2007; TRINDADE *et al.*, 2018; XAVIER; NUNES, 2018).

Dessa forma, é essencial que o farmacêutico esteja capacitado e tenha conhecimento técnico-científico sobre plantas medicinais e seu uso no diabetes na prática da atenção farmacêutica, realizando as orientações de modo correto e seguro, impulsionando e promovendo o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos de modo a contribuir para a qualidade de vida do paciente (CARVALHO; OLIVEIRA; SIQUEIRA, 2021; XAVIER; NUNES, 2018).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de espécies vegetais como tratamento para doenças existe há milhares de anos, se propagando até os dias atuais. Muitas das espécies vegetais foram utilizadas para produção dos medicamentos atualmente existentes. Pesquisas com plantas têm sido realizadas com a finalidade de comprovar suas ações farmacológicas, apresentando resultados promissores para que no futuro possam ser utilizadas na terapia de diferentes doenças, dentre elas o diabetes mellitus.

O diabetes mellitus é uma doença crônica considerada um grande problema de saúde pública e com crescente incidência, caracterizada pela hiperglicemia, que é um dos principais fatores para geração de complicações aos seus portadores. Essas complicações geram grande custo financeiro para os sistemas de saúde e pacientes, além do emocional afetado destes. O tratamento convencional para a doença é realizado através de reeducação alimentar, exercício físico e utilização de insulina e medicamentos orais, quando necessário. Portanto, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento do diabetes é de suma importância.

A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos como uma nova opção de tratamento possibilitaria uma forma mais acessível de terapia para a população, com menor custo financeiro e menor aparecimento de efeitos adversos. Além disso, geraria empregos e traria vantagem financeira aos países produtores.

Neste contexto, realizou-se neste trabalho uma revisão bibliográfica focando elencar as espécies vegetais de potencial terapêutico para o diabetes mais citadas na literatura. A partir do levantamento sistemático foi possível alcançar os objetivos identificando três espécies vegetais mais apontadas na literatura quanto seu potencial de atividade hipoglicêmica, correlacionando os possíveis constituintes químicos presentes nas espécies à sua ação hipoglicemiante e os possíveis mecanismos de ação envolvidos nessa atividade.

Conforme detalhado neste trabalho, as três espécies mais citadas na literatura com potencial terapêutico para o diabetes foram a *Momordica charantia* L., *Bauhinia forficata* Link. e *Syzygium cumini* L., com 23, 19 e 18 citações, respectivamente. Os constituintes químicos destas espécies relacionados com a ação no diabetes e seus mecanismos de ação ainda não estão completamente elucidados. Entretanto, diversas pesquisas voltadas em fitoquímica e farmacologia de produtos naturais apontam possíveis metabólitos secundários destas espécies sugerindo por meio de modelos experimentais de diabetes o provável modo de ação envolvido.

Os constituintes químicos charantina, vicina e polipeptídeo-p foram descritos e correlacionados com a atividade hipoglicemiante da *Momordica charantia*; a *Bauhinia forficata* destaca-se pela presença de kaempferitrina e a *Syzygium cumini* contendo os metabólitos ativos rutina, quercetina, miricetina, jambosina e jambolina.

Os resultados das pesquisas científicas sugerem que *Momordica charantia* age possivelmente aumentando a secreção de insulina, diminuindo a gliconeogênese hepática, preservando as células das ilhotas pancreáticas, promovendo a captação periférica de glicose e diminuindo a absorção de glicose intestinal.

Para a espécie *Bauhinia forficata* os estudos sugerem que atue pela estimulação da captação de glicose pelos tecidos periféricos, inibição da reabsorção de glicose pelos rins, inibição da enzima insulinase e inibição de α -glicosidase.

Por fim, os resultados descritos para a espécie *Syzygium cumini* indicam que atue através da estimulação da secreção da insulina pelo pâncreas, aumentando a

captação de glicose, protegendo as células β -pancreática, pelo desenvolvimento de células insulino-positivas a partir das células epiteliais do ducto pancreático, inibição da insulinase no fígado e nos rins, inibição da α -amilase pancreática, melhor expressão de GLUT-4 no tecido adiposo e no músculo esquelético e interrupção da conversão do amido em açúcar.

Vale ressaltar que a utilização das plantas medicinais e fitoterápicos deve ser feita com orientação de um profissional de saúde capacitado, como o farmacêutico que possui uma formação ampla e voltada para assegurar seu uso racional, evitando efeitos adversos graves, como maior risco de hipoglicemia e interações medicamentosas, garantindo melhor qualidade de vida ao paciente.

O potencial hipoglicemiante significativo apontado pelas pesquisas até o presente momento das espécies *Momordica charantia* L., *Bauhinia forficata* Link. e *Syzygium cumini* L. justificam maiores investimentos para identificação de metabólitos ativos e responsáveis pela ação hipoglicemiante e para elucidação dos exatos mecanismos de ação podendo levar a espécie ao patamar de fitoterápico indicado para o diabetes. Destaca-se que as pesquisas clínicas e o acompanhamento farmacoterapêuticos de pacientes diabéticos usuários destas plantas medicinais são essenciais para aprofundar a avaliação da eficácia e segurança destas espécies para o tratamento da diabetes.

REFERÊNCIAS

ALBERTON, J.R. *et al.* Caracterização farmacognóstica do jambolão (*Syzygium cumini* (L.) Skeels). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 11, n. 1, p. 37-50, 2001.

ALMEIDA, M.Z. **Plantas medicinais**: abordagem histórico-contemporânea. In: Plantas Medicinais [online]. 3 ed. Salvador: EDUFBA, p. 34-66, 2011.

AMBER, M.. **Papoula**. Disponível em: https://pixabay.com/pt/photos/papoula-flor-planta-4236396/?__cf_chl_jschl_tk__=pmd_14f65dd4446ce54f455a068cfbd287b7a1bea1ad-1629504932-0-gqNtZGzNAfijcnBszQgO. Acesso em: 20 ago. 2021.

AMORIM, M.F.D. *et al.* The controvertible role of kava (*Piper methysticum* G. Foster) an anxiolytic herb, on toxic hepatitis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 3, p. 448-454, set. 2007.

ANILAKUMAR, K. R.; KUMAR, G. P.; ILAIYARAJA, N.. Nutritional, Pharmacological and Medicinal Properties of *Momordica Charantia*. **International Journal Of Nutrition And Food Sciences**, v. 4, n. 1, p. 75-83, 2015.

ANSEDE, M.. **Colchicina, do papiro egípcio a possível tratamento contra o coronavírus**. 2021. Disponível em: <https://brasil.elpais.com/ciencia/2021-01-27/colchicina-do-papiro-egipcio-a-possivel-tratamento-contr-a-covid-19.html>. Acesso em: 18 ago. 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa n. 4, 18 de junho de 2014**: Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. 2014b. Disponível em: <https://docplayer.com.br/3868206-Instrucao-normativa-no-4-de-18-de-junho-de-2014.html>. Acesso em: 20 ago. 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. 1 ed. Brasília, 2011. Disponível em: <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/14/Formulario-de-Fitoterapicos-da-Farmacopeia-Brasileira-sem-marca.pdf>. Acesso em: 01 jun 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC N° 14, DE 14 DE MARÇO DE 2013**: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos de Origem Vegetal. 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0014_14_03_2013.pdf. Acesso em: 06 Agost 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC N° 14, DE 31 DE MARÇO DE 2010**: Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0014_31_03_2010.html. Acesso em: 01 jun 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC N° 26, DE 13 DE MAIO DE 2014**: Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2014a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 01 jun 2021.

ARAÚJO, L.M.B.; BRITTO, M.M.S.; CRUZ, T.R.P.. Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 6, p. 509-518, dez. 2020.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**. v. 36, s.1, p. 67-74, 2013.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. **What Are My Options?** Disponível em: <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/oral-medication/what-are-my-options>. Acesso em: 28 abr. 2021.

AYYANAR, M.; SUBASH-BABU, P.. Syzygium cumini (L.) Skeels: a review of its phytochemical constituents and traditional uses. **Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 3, p. 240-246, mar. 2012.

AYYANAR, M.; SUBASH-BABU, P.; IGNACIMUTHU, S.. Syzygium cumini (L.) Skeels., a novel therapeutic agent for diabetes: folk medicinal and pharmacological evidences. **Complementary Therapies In Medicine**, v. 21, n. 3, p. 232-243, jun. 2013.

BALBINO, E.E.; DIAS, M.F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 992-1000, Dez, 2010.

BALIGA, M. S. *et al.* Phytochemistry, traditional uses and pharmacology of Eugenia jambolana Lam. (black plum): a review. **Food Research International**, v. 44, n. 7, p. 1776-1789, ago. 2011.

BALIGA, M. S. *et al.* Scientific Validation of the Antidiabetic Effects of Syzygium jambolanum DC (Black Plum), a Traditional Medicinal Plant of India. **The Journal Of Alternative And Complementary Medicine**, v. 19, n. 3, p. 191-197, mar. 2013.

BARBOSA, V.C.B.; SILVA, J.E.S. **Ciências da Saúde: Campo Promissor em Pesquisa 9**. Paraná: Atena Editora, 2020.

BARDY, G. *et al.* Quercetin induces insulin secretion by direct activation of L-type calcium channels in pancreatic beta cells. **British Journal Of Pharmacology**, v. 169, n. 5, p. 1102-1113, 12 jun. 2013.

BARREIRO, E.J.; BOLZANI, V.S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.

BARROS, D.S.L.; SILVA, D.L.M.; LEITE, S. N. Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à saúde do Brasil. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, n. 1, p. 1-17, set. 2020.

BARRETO, B. B.. **Fitoterapia na atenção primária à saúde**: a visão dos profissionais envolvidos. 2011. 93 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

BASCH, E.; GABARDI, S.; ULBRICHT, C.. Bitter melon (*Momordica charantia*): a review of efficacy and safety. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, v. 60, p. 356-359, 2003.

BECHO, J. R. M.; MACHADO, Hussen; GUERRA, M. de Ol.. Rutina – Estrutura , Metabolismo e Potencial Farmacológico. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 1, n. 1, p. 21-25, 2009.

BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Revista Agrotecnologia**, Ipameri, v. 11, n. 1, p. 54-67, 2020.

BRAGANÇA, L. A. R. de. **Plantas medicinais antidiabéticas**: uma abordagem multidisciplinar. Niterói: Eduff, 1996. 300 p.

BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RDC nº. 10, de 09 de março de 2010**. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA e dá outras providências. 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html. Acesso em: 11 set. 2021.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS**. Brasília, DF, 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/colec_progestores_livro7.pdf. Acesso em: 28 abr. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. . **MS elabora Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf. Acesso em: 16 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica, nº 16. **Diabetes Mellitus**. Brasília, DF, 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus_cab16.pdf. Acesso em: 28 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica, nº 36. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: Diabetes Mellitus**. Brasília, DF, 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellitus_cab36.pdf. Acesso em: 28 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília, DF, 2006. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 28 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS**. Brasília, 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf. Acesso em: 28 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Alimentos regionais brasileiros**. 2002. Disponível em: http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/alimentos_regionais_brasileiros.pdf. Acesso em: 11 set. 2021.

BRUNING, M.C.R.; MOSEGUI, G.B.G.; VIANNA, C.M.M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2675-2685, 2012.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CALIXTO, J. B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 55, n. 3, pág. 37-39, 2003.

CALIXTO, J.B. *et al.* Biological activity of plant extracts: novel analgesic drugs. **Expert opinion on emerging drugs**, v. 6, n. 2, p. 261-279, 2001.

CAPASSO, R. *et al.* Phytotherapy and quality of herbal medicines. **Fitoterapia**, v. 71, p. 58-65, ago. 2000.

CARRASCO, V.. **Eficácia do extrato da folha do bálsamo sedum dendroideum na prevenção e no tratamento da úlcera gástrica induzida em animais**. 2014. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, À Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2014.

CARVALHO, A. C. B. *et al.* The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 212, p. 29-35, fev. 2018.

CARVALHO, A. C. de; OLIVEIRA, A. A. da S.; SIQUEIRA, L. da P.. Plantas medicinais utilizadas no tratamento do Diabetes Mellitus: uma revisão / medicinal plants used in the treatment of diabetes mellitus. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 12873-12894, 11 jun. 2021.

CASTRO, R. A.; ALBIERO, A. L. M.. O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos. **Revista Fitos**, v. 10, n. 1, p. 59-72, 2016.

CECHINEL FILHO, V.. Chemical composition and biological potential of plants from the genus *Bauhinia*. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 10, p. 1347-1354, out. 2009.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R.A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99-105, 1997.

CECHINEL FILHO, V.; ZANCHETT, C. C. C. **Fitoterapia avançada**: uma abordagem química, biológica e nutricional. Porto Alegre: Artmed, 2020.

CECHINEL-ZANCHETT, C. C.; ANDRADE, S. F. de; CECHINEL-FILHO, V.. Ethnopharmacological, Phytochemical, Pharmacological and Toxicological Aspects of *Bauhinia forficata*: a mini-review covering the last five years. **Natural Product Communications**, v. 13, n. 7, p. 911-916, jul. 2018.

CECÍLIO, A.B. *et al.* Espécies vegetais indicadas no tratamento do diabetes. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, n. 3, p. 23-27, 2008.

CHAGAS, V. T. *et al.* *Syzygium cumini* (L.) skeels: a prominent source of bioactive molecules against cardiometabolic diseases. **Frontiers In Pharmacology**, v. 6, p. 1-8, 3 nov. 2015.

CHANG, C. L. T. *et al.* Herbal Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1-33, 2013.

CHHIKARA, N. *et al.* Bioactive compounds and pharmacological and food applications of *Syzygium cumini*– a review. **Food & Function**, v. 9, n. 12, p. 6096-6115, 2018.

CONCEIÇÃO, R. A. D.; SILVA, P. N. D.; BARBOSA, M. L. C.. Drugs for the Treatment of Type II Diabetes: a visit to the past and a look to the future. **Revista Virtual de Química**, p. 514-534, 2017.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA. **Fascículo VII - Manejo do Tratamento de Pacientes com Diabetes**. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2011.

CORDEIRO, C.H.G.; CHUNG, M.C.; SACRAMENTO, L.V.S. do. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 3, p. 272-278, set. 2005.

COUTINHO, M. A. S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S.. Flavonoids: potential therapeutic agents for the inflammatory process. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241-256, 2009.

- CUONG, D. M. *et al.* Accumulation of Charantina and Expression of Triterpenoid Biosynthesis Genes in Bitter Melon (*Momordica charantia*). **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 65, n. 33, p. 7240-7249, 14 ago. 2017.
- DANS, A. M. L. *et al.* The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in Type 2 Diabetes Mellitus needs further studies. **Journal Of Clinical Epidemiology**, v. 60, n. 6, p. 554-559, jun. 2007.
- DESAI, S.; TATKE, P.. Charantin: an important lead compound from *Momordica charantia* for the treatment of diabetes. **Journal Of Pharmacognosy And Phytochemistry**, v. 3, n. 6, p. 163-166, 2015.
- DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 3. ed. United Kingdom: John Wiley & Sons, 2009.
- DHAM, S. *et al.* The Role of Complementary and Alternative Medicine in Diabete. **Current Science**, v. 6, p. 251-257, 2006.
- DOMINGOS, A. H.; C. JÚNIOR, L.. **Plantas medicinais: patas-de-vaca**. Piracicaba: ESALQ, 2016. 30 p.
- DORNAS, W.C. Efeitos antidiabéticos de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2, p. 488-500, jun. 2009.
- ENGEL, I. C. *et al.* Controle de qualidade de drogas vegetais a base de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 258-264, jun. 2008.
- ESTEVEES, C.O. *et al.* Medicamentos fitoterápicos: prevalência, vantagens e desvantagens de uso na prática clínica e perfil e avaliação dos usuários. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 5, p. 463-472, 2020.
- EVERT, R. F.; EICHHORN, S. E.. **Biologia vegetal**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- FABRICANT, D.S.; FARNSWORTH, N.R. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. **Environmental health perspectives**, v. 109, n. 1, p. 69-75, 2001.
- FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. **Guia de incidência política da nova edição do Atlas da Diabetes da FID 2019**. Bruxelas, Bélgica, 2019.
Disponível em:
https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200121_115939_2407-IDF-Advocacy-Guide-SP-Final-lowres-210120.pdf. Acesso em: 29 abr. 2021.
- FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. **IDF Diabetes Atlas**. 7 ed. 2015.
Disponível em:
https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/7/IDF_Atlas_2015_SP_WEB.pdf. Acesso em: 29 abr. 2021.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. **IDF Diabetes Atlas. 9** ed. Bruxelas, Bélgica, 2019. Disponível em: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf. Acesso em: 29 abr. 2021.

FERREIRA, D.. **Dedaleira**. 2017. Disponível em: <https://olhares.com/dedaleira-foto9043647.html#>. Acesso em: 18 ago. 2021.

FERREIRA, L.T. *et al.* Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182-188, Dezembro, 2011.

FERREIRA, S.R.B; VIVOLO, M.A. **Capítulo 8 - Atividade física no Diabetes tipo 1 e 2: Bases fisiopatológicas, importância e orientação**. Disponível em: <https://ebook.diabetes.org.br/component/k2/item/75-capitulo-8-atividade-fisica-no-diabetes-tipo-1-e-2-bases-fisiopatologicas-importancia-e-orientacao> . Acesso em: 27 abr. 2021.

FERREIRA, S.R.V; PITITTO, B.A. **Capítulo 1 - Aspectos epidemiológicos do Diabetes Mellitus e seu impacto no indivíduo e na sociedade**. Disponível em: <https://ebook.diabetes.org.br/component/k2/item/73-capitulo-1-aspectos-epidemiologicos-do-diabetes-mellitus-e-seu-impacto-no-individuo-e-na-sociedade>. Acesso em: 26 abr. 2021.

FIGUEREDO, C.A; GURGEL, I.G.D; GURGEL JUNIOR, G.D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, p. 381-400, 2014.

FRANÇA, D.C.H.; SANT'ANNA, K.L.D.; HONORIO, M.S. **Medicina: esforço comum da promoção da saúde e prevenção e tratamento das doenças**. Ponta Grossa: Atena, 2021.

FRANCO, D. *et al.* A importância das cumarinas para a química medicinal e o desenvolvimento de compostos bioativos nos últimos anos. **Química Nova**, v. 2, n. 44, p. 180-197, out. 2020.

FRANCO, M. da C. S.; JESUS, F. M. de; ABREU, C. R. de C.. Papel do farmacêutico no controle glicêmico do paciente diabético. **Revista Jrg de Estudos Acadêmicos**, v. 3, n. 7, p. 636-646, 2020.

FUANGCHAN, A. *et al.* Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p. 422-428, mar. 2011.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P.. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, abr. 2007.

GOLAN, E.E. *et al.* **Princípios de Farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Guanabara Koogan, 2010.

GOMES, L. F. F. *et al.* Complicações vasculares do diabetes mellitus: avaliação da função endotelial e do estresse oxidativo. **III Congresso Brasileira de Ciências da Saúde**, Campina Grande, p. 1-11, 2018.

GONELI, A.L.D. *et al.* Cinética de secagem de folhas de erva baleeira (*Cordia verbenacea* DC.). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 21, p. 434-443, 2014.

GROVER, J.K; YADAV, S.P. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 93, n. 1, p. 123-132, jul. 2004.

GUIDONI, C. M. *et al.* Assistência ao diabetes no Sistema Único de Saúde: análise do modelo atual. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p. 37-48, 2009.

GURIB-FAKIM, A.. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular Aspects Of Medicine**, v. 27, n. 1, p. 1-93, fev. 2006.

HALBERSTEIN, R.A. Medicinal Plants: historical and cross-cultural usage patterns. **Annals Of Epidemiology**, v. 15, n. 9, p. 686-699, out. 2005.

HALLING, K. K.; SLOTTE, J. P.. Membrane properties of plant sterols in phospholipid bilayers as determined by differential scanning calorimetry, resonance energy transfer and detergent-induced solubilization. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Biomembranes**, v. 1664, n. 2, p. 161-171, ago. 2004.

HELMSTÄDTER, A.. *Syzygium cumini* (L.) Skeels (Myrtaceae) against diabetes - 125 years of research. **Institute For The History Of Pharmacy**, n. 2, p. 91-101, fev. 2008.

HOFFMANN-RIBANI, R.; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B.. Otimização de método para determinação de flavonóis e flavonas em frutas por cromatografia líquida de alta eficiência utilizando delineamento estatístico e análise de superfície de resposta. **Química Nova**, v. 31, n. 6, p. 1378-1384, 2008.

IBGE. **Pesquisa nacional de saúde 2019**: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2021.

ISER, B.P.M. *et al.* Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 305-314, jun. 2015.

JADHAV, R.; PUCHCHAKAYALA, G.. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide

induced type 2 diabetic rats. **International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 251-256, 2012.

JARDIM BOTÂNICO DA UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO. **Galega officinalis L.** Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Galega_officinalis. Acesso em: 18 ago. 2021.

JARDIM, M. C.. **Qualidade de mudas de Bauhinia forficata Link. com diferentes fertilizantes**. 2019. 41 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Florestal, Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito Santo, 2019.

JORGE, A. P. *et al.* Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on ¹⁴C-glucose uptake in rat soleus muscle. **Chemico-Biological Interactions**, v. 149, n. 2-3, p. 89-96, out. 2004.

JOSEPH, B.; JINI, D.. Antidiabetic effects of Momordica charantia (bitter melon) and its medicinal potency. **Asian Pacific Journal Of Tropical Disease**, v. 3, n. 2, p. 93-102, abr. 2013.

KATIYAR, D.; SINGH, V.; ALI, M.. Phytochemical and Pharmacological Profile of Momordica charantia: a review. **Discovery Publishing House**, New Delhi, p. 1-33, 2017.

KATZUNG, B.G.; TREVOR, A.J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH , 2017.

KAVIMANI, S. *et al.* Hypoglycaemic action of momordica charantia in normal and diabetic mice. **Ancient Science Of Life**, v. 17, n. 1, p. 32-35, jul. 1997.

KIM, S. K. *et al.* Hypoglycemic efficacy and safety of Momordica charantia (bitter melon) in patients with type 2 diabetes mellitus. **Complementary Therapies In Medicine**, v. 52, p. 102524, ago. 2020.

KOSKI, R.R. Practical Review of Oral Antihyperglycemic Agents for Type 2 Diabetes Mellitus. **The Diabetes Educator**, v. 32, n. 6, p. 869-876, nov. 2006.

KUMAR, D. S. *et al.* A medicinal potency of Momordica charantia. **International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review And Research**, v. 1, n. 2, p. 95-100, 2010.

KUMARI, S.; DASH, I.; BEHERA, K. K.. Therapeutic Effect of Momordica charantia on Blood Glucose, Lipid Profile and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: a randomised controlled trial. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research**, p. 21-25, 2018.

LASERI, D. D.; SOUZA, P. R. K. de. Atenção farmacêutica e o tratamento de diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, n. 3, p. 49-56, 2007.

LEITE, P. M.; CAMARGOS, L. M.; CASTILHO, R.O.. Recent progress in phytotherapy: a brazilian perspective. **European Journal Of Integrative Medicine**, v. 41, p. 101270, 2021.

LIMA, L. R. P.; OLIVEIRA, T. T. de; NAGEM, T. J.. Efeitos do flavonóide quercetina e dos corantes bixina e norbixina sobre parâmetros sanguíneos de coelhos. **Revista de Nutrição**, v. 16, n. 3, p. 305-314, set. 2003.

LINO, C. de S. *et al.* Antidiabetic Activity of Bauhinia forficata Extracts in Alloxan-Diabetic Rats. **Biological And Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 1, p. 125-127, 2004.

LIU, I. *et al.* Myricetin, a naturally occurring flavonol, ameliorates insulin resistance induced by a high-fructose diet in rats. **Life Sciences**, v. 81, n. 21-22, p. 1479-1488, nov. 2007.

LIU, Z. *et al.* The Effect of Momordica charantia in the Treatment of Diabetes Mellitus: a review. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, v. 2021, p. 1-14, 16 jan. 2021.

LUSA, M. G.; BONA, C.. Análise morfoanatômica comparativa da folha de Bauhinia forficata Link e B. variegata Linn. (Leguminosae, Caesalpinioideae). **Acta Botanica Brasilica**, v. 23, n. 1, p. 196-211, 2009.

MACEDO, M.; FERREIRA, A. R.. Plantas hipoglicemiantes utilizadas por comunidades tradicionais na Bacia do Alto Paraguai e Vale do Guaporé, Mato Grosso-Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n. 1, p. 45-47, 2004.

MACHADO, C.A.; VARGAS, J.F.R. **Plantas Medicinais do Jardim Botânico de Porto Alegre**. Porto Alegre: Escola de Saúde Pública, 2018.

MACHADO, H.L. *et al.* Pesquisa e atividades de extensão em fitoterapia desenvolvidas pela Rede FitoCerrado: uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos por idosos em Uberlândia-MG. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas, v. 16, n. 3, p. 527-533, 2014.

MAFFIOLETTI, N. de S. *et al.* Bauhinia forficata Link (Fabaceae) no combate ao Diabetes mellitus: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos. **Revista Tecnologia e Ambiente**, Criciúma, v. 18, p. 1-18, 2012.

MALEKSHAHI, H. *et al.* Momordica charantia reverses type II diabetes in rat. **Journal Of Food Biochemistry**, v. 43, n. 11, p. 1-6, 23 ago. 2019.

MARCONDES, J.A.M. Diabete melito: Fisiopatologia e tratamento. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 5, n. 1, p. 18-26, 2003.

MARMITT, D. J.; REMPEL, C.. Análise fitoquímica das folhas de três espécies de Bauhinia forficata Link comparando com um espécime de Bauhinia variegata

L. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 14, n. 2, p. 229-237, 2016.

MARMITT, D.J. *et al.* Revisão sistemática sobre a produção científica de plantas medicinais da RENISUS voltadas ao Diabetes Mellitus. **Caderno Pedagógico**, Lajeado, v. 12, n. 1, p. 87-99, 2015.

MARQUES, G. S. *et al.* Caracterização fitoquímica e físico-química das folhas de *Bauhinia forficata* Link coletada em duas regiões brasileiras. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 57-62, 2012.

MARQUES, G. S. *et al.* Estado da arte de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) como alternativa terapêutica para o tratamento do Diabetes mellitus. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 3, p. 313-320, 2013.

MATYSZAK, P.. **A verdade sobre o abuso de drogas na Antiguidade, revelada pela ciência**. 2019. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-50054394>. Acesso em: 20 ago. 2021.

MAZZANTI, C. M. *et al.* Extrato da casca de *Syzygium cumini* no controle da glicemia e estresse oxidativo de ratos normais e diabéticos. **Ciência Rural**, v. 33, n. 6, p. 1061-1065, 2003.

MENDES, V.A. *et al.* Avaliação do uso de produtos naturais na prática do profissional de saúde. **Saúde (Santa Maria)**, v. 44, n. 1, p. 2-7, 18 abr. 2018.

MENEZES, F. de S. *et al.* Hypoglycemic activity of two Brazilian *Bauhinia* species: *bauhinia forficata* L. and *bauhinia monandra kurz.*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 8-13, mar. 2007.

MIGLIATO, K. F. *et al.* Ação farmacológica de *Syzygium cumini* (L.) skeels. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 25, n. 2, p. 310-314, 2006.

MIGLIATO, K. F. *et al.* Controle da qualidade do fruto de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 94-101, mar. 2007.

MIURA, T. *et al.* Suppressive Activity of the Fruit of *Momordica charantia* with Exercise on Blood Glucose in Type 2 Diabetic Mice. **Biological And Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 2, p. 248-250, 2004.

MOLINA, Patricia E. **Fisiologia Endócrina**. 4. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

MONTEIRO, S. D. C.; BRANDELLI, C. L. C. **Farmacobotânica**: aspectos teóricos e aplicação. Porto Alegre: Artmed, 2017.

MORAES, E. A. de *et al.* Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de *Bauhinia forficata* Link. **Conscientiae Saúde**, v. 9, n. 4, p. 569-574, 30 dez. 2010.

MOTA, M. M. da. **Caracterização genética, Fitoquímica e das atividades biológicas de diferentes populações naturais de Varronia Curassavica Jacq. E Momordica Charantia L. no Espírito Santo.** 175 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Vegetal, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2019.

NAGAPPAN, K. *et al.* Charantin: a neglected antidiabetic compound from momordica charantia L.. **International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review And Research**, v. 51, n. 2, p. 35-40, 2018.

NEPOCEMO, T. A. R.; PIETROBON, A. J. Aspectos gerais do melão de São Caetano (Momordica charantia L.). **Revista Seagro**, v. 12, p.111-114, 2018.

NICOLETTI, M.A. *et al.* Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma**, v. 18, n. 1/2, p. 33-40, 2007.

NKAMBO, W.; ANYAMA, N.G.; ONEGI, B.. In vivo hypoglycemic effect of methanolic fruit extract of Momordica charantia L. **African Health Sciences**, v. 13, n. 4, p. 933-939, 29 jan. 2014.

OLIVEIRA, J.E.P.; MILECH, A. **Diabetes Mellitus: clínica, diagnóstico tratamento multidisciplinar.** São Paulo: Atheneu, 2006.

OLIVEIRA, L. F. D.; MAIOR, J. F. A. S.; DRESCH, R. R. **Farmacognosia pura.** Porto Alegre: Sagah, 2018.

ONG, K. C.; KHOO, H. E. Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats. **Life Sciences**, v. 67, n. 14, p. 1695-1705, ago. 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation.** 1999. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>. Acesso em: 02 maio 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **O papel do farmacêutico no sistema de atenção à saúde.** 2004. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/3598/PapelFarmaceutico.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 26 abr. 2021.

PACHECO, S.. **Jamelão Syzygium cumini.** Disponível em: <http://www.sidneypacheco.com.br/fotos/plantas/jamelao/>. Acesso em: 11 set. 2021.

PAHLAVANI, N. *et al.* Possible molecular mechanisms of glucose-lowering activities of Momordica charantia (karela) in diabetes. **Journal Of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 7, p. 10921-10929, 20 fev. 2019.

PAIXÃO, J. A. da *et al.* Levantamento bibliográfico de plantas medicinais comercializadas em feiras da Bahia e suas interações medicamentosas. **Eletronic Journal Of Pharmacy**, v. 13, n. 2, p. 71-81, 2016.

PATEL, D. K. *et al.* An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. **Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 4, p. 320-330, abr. 2012.

PEDRIALI, C. A., **Síntese química de derivados hidrossolúveis da rutina: determinação de suas propriedades físico-químicas e avaliação de suas atividades antioxidantes**. 2005. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

PEPATO, M.T. *et al.* Anti-diabetic activity of Bauhinia forficata decoction in streptozotocin-diabetic rats. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 81, p. 191-197, 2002.

PEPATO, M.T. *et al.* Lack of antidiabetic effect of a Eugenia jambolana leaf decoction on rat streptozotocin diabetes. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, v. 34, n. 3, p. 389-395, mar. 2001.

PINHEIRO, T. S.D.B. *et al.* Comparative assessment of kaempferitrin from medicinal extracts of Bauhinia forficata Link. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 41, n. 2, p. 431-436, maio 2006.

PIZZOLATTI, M. G. *et al.* Flavonóides glicosilados das folhas e flores de Bauhinia forficata (Leguminosae). **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 466-469, ago. 2003.

PONTES, M. A. N. de *et al.* Bauhinia forficata L. e sua ação hipoglicemiante. **Archives Of Health Investigation**, v. 6, n. 11, p. 509-512, 14 dez. 2017.

PORTH, Carol Mattson; GROSSMAN, Sheila C.. **Fisiopatologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

RAHMAN, I. U *et al.* Lower hypoglycemic but higher antiatherogenic effects of bitter melon than glibenclamide in type 2 diabetic patients. **Nutrition Journal**, 14, n. 1, p. 1-7, 26 jan. 2015.

RAMAN, A.; LAU, C.. Anti-diabetic properties and phytochemistry of Momordica charantia L. (Cucurbitaceae). **Phytomedicine**, v. 2, n. 4, p. 349-362, 1996.

RAVI, K.; RAJASEKARAN, S.; SUBRAMANIAN, S.. Antihyperlipidemic effect of Eugenia jambolana seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. **Food And Chemical Toxicology**, v. 43, n. 9, p. 1433-1439, set. 2005.

RIZVI, S.I; MISHRA, N. Traditional Indian Medicines Used for the Management of Diabetes Mellitus. **Journal Of Diabetes Research**, v. 2013, p. 1-11, 2013.

RODRIGUES, J.. **Guanidina**. 2017. Disponível em: <https://www.fcienias.com/2017/05/25/guanidina-molecula-da-semana/>. Acesso em: 18 ago. 2021.

RUSSO, E. M. *et al.* Clinical trial of Myrcia uniflora and Bauhinia forficata leaf extracts in normal and diabetic patients. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, v. 23, n. 1, p. 11-20, 1990.

SAAD, G. D. A. *et al.* **Fitoterapia Contemporânea: tradição e ciência na prática clínica** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SAGRAWAT, H.; MANN, A. S.; KHARYA, M. D.. Pharmacological potential of Eugenia jambolana: a review. **Pharmacognosy Magazine**, v. 2, p. 96-105, 2006.

SANTOS, F.A.L. *et al.* Hospitalizações por diabetes em adultos e idosos no Ceará, 2001-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 23, n. 4, p. 655-663, dez. 2014.

SANTOS, M.M.; NUNES, M.G.s.; MARTINS, R.D.. Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 14, n. 2, p. 327-334, 2012.

SANTOS, R.L. *et al.* Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011.

SANTOS, W. H. D.; SIQUEIRA, M. D. S.; SILVA-FILHO, L. C. D. Síntese de derivados 4-aril-3,4-di-hidroocumarínicos catalisada por NbCl₅. **Química Nova**, v. 36, n. 9, p. 1303-1307, 2013.

SCARAVELLI, F. S.. **Fitoterapia**. Londrina: Educacional S.A, 2018.

SCHEFFEL, R.S. *et al.* Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 3, p. 263-267, 2004.

SCHOENFELDER, T. *et al.* Hypoglycemic and hypolipidemic effect of leaves from Syzygium cumini (L.) Skeels, Myrtaceae. in diabetic rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 2, p. 222-227, maio 2010.

SCHWAMBACH, K.H; AMADOR, T.A. Estudo da Utilização de Plantas Mediciniais e Medicamentos em um Município do Sul do Brasil. **Latin American Journal Of Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 602-608, 2007.

SHANE-MCWHORTER, L.. Botanical dietary supplements and the treatment of diabetes: what is the evidence?. **Current Diabetes Reports**, v. 5, n. 5, p. 391-398, set. 2005.

SHAPIRO, K.; GONG, W. C.. Natural Products Used for Diabetes. **Journal Of The American Pharmaceutical Association**, v. 42, n. 2, p. 218-226, 2002.

- SHARMA, B. *et al.* Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. **Food Chemistry**, v. 110, n. 3, p. 697-705, out. 2008.
- SHARMA, S. B. *et al.* Antihyperglycemic effect of the fruit-pulp of *Eugenia jambolana* in experimental diabetes mellitus. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 104, n. 3, p. 367-373, abr. 2006.
- SHARMA, S.B *et al.* Hypoglycaemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of *Eugenia jambolana* in alloxan-induced diabetic rabbits. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 85, n. 2-3, p. 201-206, abr. 2003.
- SHETTY, A. K. *et al.* Effect of Bitter Gourd (*Momordica charantia*) on Glycaemic Status in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. **Plant Foods For Human Nutrition**, v. 60, n. 3, p. 109-112, set. 2005.
- SHUTTERSTOCK. **Imagens de momordica charantia flor**. Disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/search/momordica+charantia+flor>. Acesso em: 21 ago. 2021b.
- SHUTTERSTOCK. **Imagens de momordica charantia**. Disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/search/momordica+charantia>. Acesso em: 21 ago. 2021a.
- SILVA, A.L; FONSECA, G.S.S; ROSSI, V.E.C. Adesão ao tratamento medicamentoso entre pessoas com diabetes mellitus. **Ciência Et Praxis**, v. 8, n. 16, p. 21-26, 2015.
- SILVA, F. R. M. B. *et al.* Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 83, p. 33-37, 2002.
- SILVA, K.L; CECHINEL FILHO, V. Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 449-454, 2002.
- SILVA, M. I. G. *et al.* Bioactivity and potential therapeutic benefits of some medicinal plants from the Caatinga (semi-arid) vegetation of Northeast Brazil: a review of the literature. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n. 1, p. 193-207, fev. 2012.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- SILVA-LÓPEZ, R. E.; SANTOS, B. C.. *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae). **Revista Fitos**, v. 9, n. 3, p. 217-232, 2015.
- SILVEIRA, P.F; BANDEIRA, M.A.M; ARRAIS, S.D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 618-626, out. 2008.
- SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia**: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo. 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 02 maio 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Diabetes Mellitus Gestacional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 6, p. 471-486, jun. 2008.

SOUSA, E. de *et al.* Hypoglycemic Effect and Antioxidant Potential of Kaempferol-3,7-O-(α)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* Leaves. **Journal Of Natural Products**, v. 67, n. 5, p. 829-832, maio 2004.

SOUSA, R. F. D.; SOUSA, J. A. D. Metabólicos secundários associados a estresse hídrico e suas funções nos tecidos vegetais. **Revista Brasileira de Gestão Ambiental**, Pombal, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2017.

SOUZA, B. V. C. de *et al.* *Bauhinia forficata* in the treatment of diabetes mellitus: a patent review. **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, v. 28, n. 2, p. 129-138, 2018.

SOUZA, C. L.; OLIVEIRA, M. V.. Fatores associados ao descontrole glicêmico de diabetes mellitus em pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde no Sudoeste da Bahia. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, p. 153-164, mar. 2020.

SWAMI, S. B. *et al.* Jamun (*Syzygium cumini* (L.)): a review of its food and medicinal uses. **Food And Nutrition Sciences**, v. 03, n. 08, p. 1100-1117, 2012.

TADERA, K. *et al.* Inhibition of .ALPHA.-Glucosidase and .ALPHA.-Amylase by Flavonoids. **Journal Of Nutritional Science And Vitaminology**, v. 52, n. 2, p. 149-153, 2006.

TAIZ, L. *et al.* **Fisiologia e Desenvolvimento Vegetal**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

TAN, S. P. *et al.* Bitter melon (*Momordica charantia* L.) bioactive composition and health benefits: a review. **Food Reviews International**, v. 32, n. 2, p. 181-202, 9 jun. 2015.

TENNEKOON, K. H. *et al.* Effect of *Momordica charantia* on key hepatic enzymes. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 44, n. 2, p. 93-97, out. 1994.

TRAN, N.; PHAM, B.; LE, L.. Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants: from herbal medicine to modern drug discovery. **Biology**, v. 9, n. 9, 28 ago. 2020.

TRINDADE, M. T. *et al.* Atenção farmacêutica na fitoterapia. **Revista Científica Univiçosa**, Viçosa, v. 10, n. 1, p. 1074-1080, 2018.

TSCHIEDEL, B. Complicações crônicas do diabetes. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v.102, n. 5, p. 7-12, 2014.

TUMKIRATIWONG, P. *et al.* Reproductive toxicity of Momordica charantia ethanol seed extracts in male rats. **Iranian Journal Of Reproductive Medicine**, v. 12, n. 10, p. 695-704, 2014.

UFSC. **Melão de São Caetano**. 2020a. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/melao-de-sao-caetano/>. Acesso em: 21 ago. 2021.

UFSC. **Pata-de-vaca**. 2020b. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/pata-de-vaca/>. Acesso em: 06 set. 2021.

UPADHYAY, A.; AGRAHARI, P.; SINGH, D.K.. A Review on Salient Pharmacological Features of Momordica charantia. **International Journal Of Pharmacology**, v. 11, n. 5, p. 405-413, 15 jun. 2015.

VIZZOTTO, M.; KROLOW, A. C.; WEBER, G. E. B. **Metabólitos Secundários encontrados em plantas e sua importância**. Pelotas: Embrapa Clima Temperado, 2010.

VIZZOTTO, M.; PEREIRA, M. C.. **Caracterização das propriedades funcionais do jambolão**. 2008. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/30458/1/boletim-79.pdf>. Acesso em: 11 set. 2021.

VOLPATO, G.T. *et al.* Revisão de plantas brasileiras com comprovado efeito hipoglicemiante no controle do Diabetes Mellitus. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 4, n. 2, p. 35-45, 2002.

XAVIER, A. T.; NUNES, J. da S.. TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS COM PLANTAS MEDICINAIS. **Revista Científica Faema**, v. 9, p. 603-609, 15 jun. 2018.

YARNELL, E.; ABASCAL, K.; ROUNTREE, R.. **Clinical Botanical Medicine**. 2. ed. New Rochelle: Mary Ann Liebert, Inc., 2009.

ZACCARON, C. *et al.* Efeito da plantas medicinais Bauhinia forficata (Link) nos indivíduos diabéticos tipo 2. **Conscientiae Saúde**, v. 13, n. 2, p. 171-178, 14 jul. 2014.

ZULCAFLI, A. S. *et al.* Antidiabetic Potential of Syzygium sp.: an overview. **Yale Journal Of Biology And Medicine**, v. 93, n. 2, p. 307-325, 2020.