



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação Farmácia

EDUARDA RINALDI BONATO

**Guia para prescrição de produtos à base de plantas para pessoas com
diagnóstico de diabetes *mellitus***

Araraquara, SP

2022

EDUARDA RINALDI BONATO

Guia para prescrição de produtos à base de plantas para pessoas com diagnóstico de diabetes *mellitus*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica.

Orientadora: Prof^a. Dr. Patrícia de Carvalho Mastroianni
Coorientadora: Dr. Marcela Forgerini

Araraquara, SP

2022

-
- Bonato, Eduarda Rinaldi.
B715g Guia para prescrição de produtos à base de plantas para pessoas com diagnóstico de diabetes *mellitus* / Eduarda Rinaldi Bonato. – Araraquara: [S.n.], 2022.
185 f. : il. + Anexo (Produto Pesquisa Educacional)
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação: Farmácia Bioquímica). Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas.
- Bibliografia
- Orientadora: Patricia de Carvalho Mastroianni.
Coorientadora: Marcela Forgerini.
1. Complicações diabéticas. 2. Medicamentos fitoterápicos. 3. Prática Farmacêutica Baseada em Evidências. 4. Disseminação do Conhecimento. I. Mastroianni, Patricia de Carvalho, orient. II. Forgerini, Marcela, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho a minha família e amigos, por todo apoio, incentivo, compreensão das ausências e por não medirem esforços para que a faculdade se tornasse um sonho possível.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso teve a colaboração de diversas pessoas, dentre as quais agradeço:

Em especial à Professora Doutora Patrícia de Carvalho Mastroianni, que esteve presente em toda minha formação, sendo um exemplo de profissional farmacêutica, me mostrando o caminho a seguir e também me apresentando a beleza e importância desta profissão tão nobre.

À Marcela Forgerini e Geovana Schiavo por toda a orientação fornecida que foram essenciais para a conclusão deste trabalho e agradeço também o Osvaldo Galo Neto, e Gabriel Santoro, pela parceria e amizade que me deram o suporte necessário para a melhor entrega dos resultados.

A todos os professores e profissionais que contribuíram de alguma forma na minha formação acadêmica, e que me prepararam para exercer esta grandiosa profissão.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP do campus de Araraquara, Pró-reitoria de Pesquisa e Extensão (PROPE) e Pró-reitoria de Extensão Universitária e Cultura - Unesp (PROEC), por forneceram todo o auxílio necessário para a realização das atividades essenciais para a conclusão deste trabalho.

A Deus, por me guiar neste caminho, e por não permitir que eu desistisse nos momentos mais difíceis desta caminhada.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Diabetes *mellitus* (DM) é uma desordem metabólica associada a danos micro e macro vasculares, contribuindo para o aumento de morbidade e mortalidade e redução da qualidade de vida. Em adição a terapia farmacológica, nos últimos anos, pode-se observar o aumento do uso de produtos à base de plantas (PBP) para o auxílio do manejo do DM. Entretanto, há riscos de segurança consideráveis associados ao uso de PBP, tais como interações com alimentos, medicamentos e outros PBP e eventos adversos. Considerando o aumento da prevalência da DM e o uso de PBP como adjuvantes ao tratamento desta morbidade, faz-se necessário promover educação em saúde para orientar o uso racional e seguro dos PBP e apresentar evidências científicas de forma acessível e didática a fim de evitar problemas de segurança e agravos à saúde (e.g., eventos adversos). **OBJETIVO:** Pretendeu-se elaborar materiais didáticos acerca do uso de PBP para pessoas com diagnóstico de DM, baseado em revisão de literatura, para divulgação em mídias sociais, visando promover a educação em saúde acerca do uso racional e seguro dos PBP. **MÉTODOS:** Este estudo foi conduzido em duas etapas: Etapa 1: Revisão de literatura (*overview*) na base de dados *PubMed* com o objetivo de identificar revisões sistemáticas que avaliaram os desfechos em saúde do uso de PBP em pessoas com diagnóstico de DM. Foi realizada a seleção dos estudos (triagem e elegibilidade) e extração dos dados, sendo tabuladas as seguintes variáveis: características clínicas dos pacientes; PBP utilizados; modo de uso e os desfechos em saúde avaliados. Etapa 2: Elaboração da tradução do conhecimento técnico-científico a partir dos estudos elegíveis na revisão de literatura. Primeiramente, foi conduzida a análise crítica das evidências científica, em seguida, foi realizada a tradução e difusão do conhecimento técnico-científico por meio da elaboração de mídias, materiais didáticos e guia sobre o uso de PBP para pessoas com diagnóstico de DM, elaborados utilizando a plataforma *Canva*® para serem divulgados nas mídias sociais (*Facebook*® e *Instagram*®). **RESULTADOS:** Foram identificados 205 estudos, sendo 53 incluídos. Os seis PBP com maior evidência no manejo do DM foram *Curcuma longa* L., *Cinnamon* spp., *Nigella sativa*, e *Panax ginseng* apresentando grande desempenho no controle glicêmico com redução de parâmetros como glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, resistência à insulina, hemoglobina glicada, triglicerídeos, colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumento de parâmetros como lipoproteína de alta densidade (HDL) e biomarcadores anti-inflamatórios; *Camellia sinensis* com grande potencial antioxidante e melhora da glicemia de jejum; e *Coffea* spp. com grande potencial de prevenção de desenvolvimento de DM em pessoas saudáveis. Foram produzidos 15 materiais educativos, sendo que destes, 14 já foram divulgados em mídias sociais, apresentando as métricas de 602 curtidas, 358 compartilhamentos, 70 salvamentos, 3.942 contas alcançadas e 5.991 impressões, sendo a publicação sobre pré-diabetes a publicação com maior impacto nas mídias sociais. O guia aborda evidências científicas, de forma acessível, como apresentação da DM, fisiopatologia e mecanismos envolvidos, tratamento farmacológico; apresentação de conceitos e terminologias relacionadas aos PBP; e evidências sobre o uso de PBP e seus desfechos em saúde em pessoas com diagnóstico de DM. **CONCLUSÃO:** Dos seis PBP, com maior evidência no manejo do DM, cinco apresentaram problemas de segurança (e.g. interações medicamentosas e eventos adversos), assim, se faz necessário o uso sob prescrição, orientação e acompanhamento de um profissional da saúde. Portanto, a proposta de difusão e democratização do conhecimento técnico-científico baseado em evidências científicas promove o uso correto e seguro de PBP

PALAVRAS-CHAVE: Complicações Diabéticas; Medicamentos Fitoterápicos; Prática Farmacêutica Baseada em Evidências; Disseminação do conhecimento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetes *mellitus* (DM) is a metabolic disorder associated with micro and macrovascular damage, contributing to increased morbidity and mortality and reduced quality of life. In addition to pharmacological therapy, in recent years, an increase in the use of herbal products (HP) can be observed to aid in the management of DM. However, there are considerable safety risks associated with the use of HPs, such as interactions with food, drugs and other HPs and adverse events. Considering the increase in the prevalence of DM and the use of HP as an adjunct to the treatment of this morbidity, it is necessary to promote health education to guide the rational and safe use of HP and present scientific evidence in an accessible and didactic way in order to avoid problems of safety and health problems (e.g., adverse events). **OBJECTIVE:** It was intended to develop teaching materials on the use of HP for people diagnosed with DM, based on a literature review, for dissemination in social media, aiming to promote health education about the rational and HP insurance. **METHODS:** This study was conducted in two stages: Step 1: Literature review (Overview) at database *PubMed* with the aim of identifying systematic reviews that evaluated the health outcomes of HP use in people diagnosed with DM. Study selection (screening and eligibility) and data extraction were performed, with the following variables being tabulated: clinical characteristics of patients; HP used; mode of use and the health outcomes evaluated. Step 2: Elaboration of the translation of the technical-scientific knowledge from the eligible studies in the literature review. First, a critical analysis of the scientific evidence was carried out, then the translation and dissemination of technical-scientific knowledge was carried out through the development of media, teaching materials and a guide on the use of HP for people diagnosed with DM, prepared using platform *Canva* to be publicized on social media (*Facebook* ® and *Instagram* ®). **RESULTS:** 205 studies were identified, 53 of which were included. The six HP with greater evidence in the management of DM were *Curcuma longa* L., *Cinnamon* spp., *Nigella sativa*, and *Panax ginseng* showing great performance in glycemic control with reduction of parameters such as fasting glucose, postprandial glucose, insulin resistance, glycated hemoglobin, triglycerides, total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) and increase in parameters such as high-density lipoprotein (HDL) and anti-inflammatory biomarkers; *Camellia sinensis* with great antioxidant potential and improvement of fasting glycemia, and *Coffea* spp. with great potential for preventing the development of DM in healthy people. Fifteen educational materials were produced, of which 14 have already been published on social media, presenting the metrics of 602 likes, 358 shares, 70 saves, 3.942 accounts reached and 5.991 impressions, with the publication on pre-diabetes being the publication with the greatest impact on social media. The guide addresses scientific evidence, in an accessible way, such as the presentation of DM, pathophysiology and mechanisms involved, pharmacological treatment; presentation of concepts and terminology related to HP; and evidence on the use of HP and its health outcomes in people diagnosed with DM. **CONCLUSION:** Of the six HP, with greater evidence in the management of DM, five presented safety problems (e.g. drug interactions and adverse events), thus, it is necessary to use it under prescription, guidance and monitoring of a health professional. Thus, the proposal for the dissemination and democratization of technical-scientific knowledge based on scientific evidence promotes the correct and safe use of HP.

KEYWORDS: Diabetic Complications; Herbal Medicines; Evidence-Based Pharmaceutical Practice; Knowledge dissemination.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Perfil de concentração plasmática versus tempo	25
FIGURA 2- Espécime de <i>Curcuma longa</i> L. com inflorescência (a); Rizomas frescos (b); rizomas secos e moídos (c)	34
FIGURA 3- Casca de <i>Cinnamon</i> spp (a), extrato seco/pó de <i>Cinnamon</i> spp (b), estrutura molecular do cinamaldeído (c)	40
FIGURA 4- Flor de <i>Nigella sativa</i> (a), Semente de <i>Nigella sativa</i> / cominho preto (b), Estrutura molecular da timoquinona (c).....	47
FIGURA 5- Flor da espécie <i>Panax ginseng</i> (a), Raízes de <i>Panax ginseng</i> (b), Estrutura molecular ginsenoside Rb1 (c)	54
FIGURA 6- Flor de <i>Camellia sinensis</i> (a); Folhas íntegras e secas de <i>Camellia sinensis</i> (b); estrutura molecular da epigallocatequina galato (EGCG) (c).....	62
FIGURA 7- Representação da semente seca/torrada, extrato seco (pó) e extrato aquoso (café) de <i>Coffea</i> sp. (a), Sementes e Folhas íntegras <i>Coffea</i> sp (b); estrutura molecular da cafeína (c)	71
FIGURA 8- Materiais educativos elaborados.....	80

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Critérios laboratoriais para diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e pré-diabetes.	18
TABELA 2- Formulações de insulinas disponíveis no Brasil.....	24

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- Características dos estudos incluídos na avaliação da <i>Curcuma longa</i> L.	39
QUADRO 2- Características dos estudos incluídos na avaliação do <i>Cinnamon</i> spp.	45
QUADRO 3- Características dos estudos incluídos na avaliação da <i>Nigella sativa</i>	51
QUADRO 4- Características dos estudos incluídos na avaliação do <i>Ginseng</i>	59
QUADRO 5- Características dos estudos incluídos na avaliação da <i>Camellia sinensis</i>	68
QUADRO 6- Características dos estudos incluídos na avaliação da <i>Coffea</i> sp.	77
QUADRO 7- Métricas dos materiais didáticos publicados nas mídias sociais.	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-LOX - Enzima 5-lipoxigenase
ALT - Enzima alanina transaminase
AST - Enzima aspartato transaminase
COX-2 - Enzima ciclooxigenase-2
DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM - Diabetes *mellitus*
DM1 - Diabetes *mellitus* tipo 1
DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2
DMG - Diabetes *mellitus* gestacional
DRD - Doença renal diabética
ECRs - Ensaios Clínicos Randomizados
EGCG - Epigallocatequina galato
FBG - Glicemia plasmática em jejum
FPI - Insulina plasmática em jejum
HbA1C - Hemoglobina glicada
HDL - Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR - Avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina
IM - Interações medicamentosas
IMC - Índice de massa corporal
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
MCA - Medicina complementar alternativa
ND - Neuropatia diabética
NPD - Neuropatia diabética periférica
NPDD - Neuropatia diabética periférica dolorosa
PA - Pressão arterial
PBP - Produtos à base de plantas
PCR - Proteína C-reativa
PRM - Problemas relacionados aos medicamentos
RD - Retinopatia diabética
RDP - Retinopatia diabética proliferativa
ROS - Espécies reativas de oxigênio
SM - Síndrome metabólica

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	5
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE QUADROS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1. Diabetes <i>mellitus</i>	15
2.1.1. Morbidade e a fisiopatologia.....	16
2.1.2. Classificação.....	17
2.1.3. Epidemiologia do diabetes <i>mellitus</i>	18
2.1.4. Agravos à saúde associados à hiperglicemia crônica	19
2.2. Tratamento farmacológico usual do diabetes <i>mellitus</i>	22
2.2.1. Antidiabéticos orais.....	22
2.2.2. Insulinoterapia.....	24
2.2.3. Problemas relacionados a adesão a terapia antidiabética e a busca por métodos terapêuticos alternativos	25
2.3. Produtos à base de plantas.....	27
2.3.1. Difusão do uso de produtos à base de plantas pela sociedade.....	28
2.4. Tradução e difusão do conhecimento técnico-científico	29
3. OBJETIVO GERAL	32
4. OBJETIVO ESPECÍFICO	32
5. MÉTODOS	33
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6.1. Seleção dos estudos.....	34
6.2. Evidências científicas acerca do uso de PBP por pessoas diagnosticadas com DM	34
6.2.1. <i>Curcuma longa</i> L. (Açafrão-das-Índias)	34
6.2.2. <i>Cinnamon</i> spp. (Canela).....	40
6.2.3. <i>Nigella sativa</i> (cominho preto).....	46
6.2.4. <i>Panax</i> sp. e <i>Withania somnifera</i> (ginseng).....	52
6.2.5. <i>Camellia sinensis</i> (Chá verde).....	61
6.2.6. <i>Coffea</i> sp. (café)	70
7. ELABORAÇÃO DE MATERIAIS DIDÁTICOS	79
8. CONCLUSÃO	83
9. REFERÊNCIAS	84

APÊNDICES.....	92
APÊNDICE A- Roteiro 1: Produtos à base de plantas.....	92
APÊNDICE B- Roteiro 2: O que é a diabetes <i>mellitus</i> e a sua prevalência no mundo	94
APÊNDICE C- Roteiro 3: Pré-diabetes	96
APÊNDICE D- Roteiro 4: Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na diabetes <i>mellitus</i> (parte 1).....	99
APÊNDICE E- Roteiro 5: Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na diabetes <i>mellitus</i> (parte 2) ...	101
APÊNDICE F- Roteiro 6: Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na diabetes <i>mellitus</i> (parte 3) ...	103
APÊNDICE G- Roteiro 7: Diabetes <i>mellitus</i> e a influência do estresse oxidativo	105
APÊNDICE H- Roteiro 8: Complicações associadas a diabetes <i>mellitus</i> não controlada	107
APÊNDICE I- Roteiro 9: Antidiabéticos orais	109
APÊNDICE J- Roteiro 10: Insulina e o uso de produtos à base de plantas	111
APÊNDICE K- Roteiro 11: Produtos à base de plantas e seu uso na diabetes <i>mellitus</i>	114
APÊNDICE L- Roteiro 12: <i>Matricaria recutita</i> L (camomila) e seu efeito antidiabético no quadro clínico do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	116
APÊNDICE M- Roteiro 13: Uso de canela no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	119
APÊNDICE N- Roteiro 14: Os efeitos da ingestão de <i>Plantago ovata</i> (psílio) na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	124
APÊNDICE O- Roteiro 15: <i>Nigella sativa</i> associada à farmacoterapia na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2....	129
APÊNDICE P- Cartilha Uso de Produtos à base de plantas na diabetes <i>mellitus</i>	131

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) e as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, o diabetes *mellitus* (DM) é uma desordem metabólica crônica de etiologia múltipla caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue.

O DM está associado a complicações crônicas micro e macrovasculares (e.g., distúrbios metabólicos de proteínas, lipídios e carboidratos). Com o estabelecimento de um quadro de hiperglicemia persistente, pode ocasionar danos ao coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos, assim, contribuindo para o aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade (BARZKAR *et al*, 2020). Ainda, a desordem está associada a uma deficiência absoluta ou relativa na secreção e/ou ação da insulina (CALLONI *et al*, 2021) e atinge proporções epidêmicas com estimativa de 425 milhões de pessoas com diagnóstico de DM mundialmente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

As complicações a longo prazo podem ser prevenidas com o controle adequado dos níveis glicêmicos, geralmente, por meio do uso de terapias farmacológicas (e.g., antidiabéticos orais e aplicação de insulina) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020). Apesar das mudanças do estilo de vida (reeducação alimentar e prática regular de exercício físico) serem adjuvantes importantes no manejo do DM, o uso de produtos à base de plantas (PBP) têm se destacado no manejo da desordem (FARZAEI *et al*, 2018).

O Brasil possui uma vasta biodiversidade, que por sua vez oferece uma gama de PBP e é responsável pelo seu uso amplamente difundido. Cabe ressaltar que o uso difundido de PBP no Brasil ocorre, especialmente, devido a diferentes crenças e culturas, visando melhorar a saúde ou tratar e prevenir doenças, fácil acesso, baixo custo, efeito terapêutico e menor reporte de eventos adversos em relação a medicamentos convencionais (ULBRICHT *et al*, 2008; FARZAEI *et al*, 2018). Embora haja efeitos farmacológicos bem elucidados acerca do uso de plantas medicinais, também há riscos de segurança consideráveis, desta forma, desmitificando a crença popular que por serem naturais, são seguras e isentas de riscos. À título de ilustração, pode-se observar a documentação de eventos adversos e tóxicos de PBP associados à presença de contaminantes ou por seus próprios constituintes (ULBRICHT *et al*, 2008; CALLONI *et al*, 2021).

Há PBP que são amplamente utilizados, mas sem evidências de seus benefícios ou eventos adversos. O uso de chá de pata-de-vaca (*Bauhinia forficata*) e Uva-do-mato (*Cissus verticillata*), mais conhecido como “chá de insulina” por pessoas com diagnóstico de DM são comuns. O “chá de insulina”, por sua vez, não possui nenhuma relação com a insulina produzida

pelas células pancreáticas ou administradas, sendo o chá denominado desta maneira devido ao uso disseminado entre pessoas com diagnóstico de DM. Ambos os chás supracitados não possuem evidências científicas que avaliem os efeitos destes PBP no manejo do DM, assim como interações medicamentosas e os eventos adversos que podem estar associados ao seu uso, ressaltando a importância do estudo, análise e acompanhamento dos pacientes que fazem uso destes produtos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Ademais, há PBP amplamente utilizados e que podem interagir com a terapia farmacológica para o tratamento do DM. Como o uso do látex de babosa (*Aloe Vera*), utilizado por seu efeito laxativo, que quando associado a outros agentes antidiabéticos (e.g., insulina) pode aumentar risco de hipoglicemia. Já o consumo do alho (*Allium sativum*), utilizado por seu efeito antifúngico, modulador imunológico e cardioprotetor, pode inibir a enzima CYP2C9, responsável pela metabolização de alguns fármacos antidiabéticos, esta inibição pode causar eventos adversos e tóxicos devido a não metabolização dos fármacos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Neste contexto, a quantidade e velocidade de conhecimento em saúde baseado em evidências disponíveis, supera a capacidade contemporânea de divulgação, adoção e aplicação na prática clínica. Deste modo, se faz necessário o desenvolvimento de práticas de tradução e difusão do conhecimento técnico-científico para a população e profissionais de saúde, que por sua vez influencia efetivamente nos cuidados de saúde e contribui para que evidências científicas impactem os serviços de saúde. A tradução e difusão do conhecimento técnico-científico promove transformações sociais e permite que as pessoas se tornem parte partícipe do processo terapêutico, além de fomentar tomadas de decisão em saúde baseada em evidências (FERRAZ; PEREIRA; PEREIRA, 2019).

Portanto, apesar dos benefícios do uso de PBP, pessoas em uso destes produtos podem apresentar eventos adversos e interações com medicamentos, alimentos e outros PBP, quando não orientados corretamente. Neste contexto, foi proposta a tradução e difusão do conhecimento técnico-científico do uso de PBP em pessoas com diagnóstico de DM com o intuito de orientar sobre as indicações, eventos adversos, interações e uso correto destes produtos, visando promover a eficácia e efetividade do uso de PBP e segurança do paciente.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Diabetes mellitus

2.1.1. Morbidade e a fisiopatologia

Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica caracterizada pela hiperglicemia, ou seja, níveis altos de glicose no sangue, e pode ocorrer devido a defeitos na ação e/ou na secreção de insulina (THOMAS; PHILIPSON, 2015). A insulina é um hormônio anabólico (i.e., hormônio que estimula o crescimento corporal e a diferenciação celular), que possui papel fundamental para a manutenção da homeostase da glicose. Esse hormônio é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

A insulina regula a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática de glicose (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise), aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo, além de estimular a lipogênese no fígado e nos adipócitos, reduzir a lipólise, aumentar e inibir a síntese proteica (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002.; THOMAS; PHILIPSON, 2015). Defeitos na ação e/ou secreção deste hormônio podem resultar em distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, além de contribuir para o estabelecimento de um quadro hiperglicêmico, caracterizado por níveis elevados de açúcares no sangue (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002.; THOMAS; PHILIPSON, 2015).

A falta de captação da glicose pelos tecidos, causada por defeitos associados a insulina, ativam mecanismos corporais protetivos, que visam alcançar níveis de glicose intracelular adequados, uma vez que a mesma é utilizada pelas células como fonte de energia para manutenção das atividades vitais, e como consequência destes mecanismos protetivos a pessoa pode sentir polifagia e maior cansaço devido à falta de energia a nível celular (MARTINS, 2016).

A ausência ou inefetividade da insulina também é responsável pela elevação da lipólise e redução da lipogênese contribuindo para que pessoas com diagnóstico de DM, principalmente aquelas com hiperglicemia não tratada, apresentem comorbidades, como dislipidemia (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

Além disso, defeitos na ação e/ou na secreção deste hormônio impedem que a via de inibição da degradação proteica seja ativada, com isso a pessoa pode apresentar perda rápida de peso e massa corporal (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002). Neste cenário, a degradação proteica contribui para o fornecimento de substrato ao fígado para que ocorra a gliconeogênese, fato este que contribui para o aumento do quadro hiperglicêmico, além de liberar na corrente sanguínea compostos de degradação proteica como ureia e amônia que levam

a sintomas como fraqueza, sonolência, dores de cabeça e confusão mental (TORRES; JÁUREGUI; DE LUIS ROMÁN, 2017).

Nos rins, a filtração do sangue rico em glicose acarreta em um aumento na quantidade de água filtrada pelos mesmos, processo denominado diurese osmótica. Como consequência, podemos observar dois sintomas associados ao DM que são o aumento do volume urinário (poliúria) e sede excessiva (polidipsia) devido à grande perda de água excretada em forma de urina. Como há uma alta concentração de glicose sendo filtrada do sangue, pode ocorrer a presença de glicose na urina (glicosúria), que também é um sinal característico de hiperglicemia associado ao DM (BETTENCOURT-SILVA *et al*, 2019; MAKARYUS; MCFARLANE, 2006; THORNALLEY; RABBANI, 2011).

A cetoacidose diabética é definida como uma grave alteração metabólica, caracterizada por hiperglicemia persistente, acidose metabólica e hipercetonemia WOLFRAN; OYAFUSO; OSAKI, 2019).

A falta de ação ou produção da insulina faz com que haja um aumento da lipólise, levando a formação de corpos cetônicos, que é um mecanismo em que o corpo tenta utilizar desta quebra de gordura para a produção de glicose, como fonte de energia. A presença de grande quantidade de corpos cetônicos pode levar a sintomas como náusea, anorexia, êmese e dor abdominal, além de levar ao surgimento do hálito cetônico, caracterizado por gosto metálico e odor que lembra a acetona. Já a acidose metabólica está relacionada a hiperventilação, o que pode levar a sintomas como tontura, dores no peito, formigamento ou adormecimento em vários locais do corpo, taquicardia, palpitações, visão borrada, sensação de falta de ar entre outros (WOLFRAN; OYAFUSO; OSAKI, 2019).

Todos os sinais e sintomas citados acima também são considerados sinais de alerta para DM (WOLFRAN; OYAFUSO; OSAKI, 2019).

2.1.2. Classificação

A classificação do DM permite o tratamento adequado e a definição de estratégias de rastreamento de comorbidades e complicações crônicas associadas (RODACKI *et al*, 2022).

O DM, pode ser classificado em pré-diabetes, diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e outros tipos de diabetes (e.g., desenvolvido por endocrinopatias, secundário a drogas e síndromes genéticas). Os critérios laboratoriais para diagnóstico do DM estão descritos na Tabela 1 (RODACKI *et al*, 2022).

O pré-diabetes é definido por nível de glicemia superior ao normal (glicemia de jejum com valor < 100 mg/dL), mas inferior ao presente no quadro de DM (glicemia de jejum com valor ≥ 126 mg/dL), sendo, portanto, um estado de hiperglicemia intermediária. O pré-diabetes é associado à presença simultânea de resistência à insulina, e disfunção das células β pancreáticas (TABÁK *et al*, 2012; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

O DM1 é mais comum em crianças e adolescentes, e pode ser causado por fatores genéticos (e.g., histórico familiar) e ambientais (e.g., infecção viral, como a caxumba). O DM1 apresenta deficiência grave de insulina devido a destruição das células β , associado à autoimunidade. A apresentação clínica é abrupta, com necessidade de insulino terapia plena desde o diagnóstico ou após curto período (RODACKI *et al*, 2022; FILIPPI; VON HERRATH, 2008).

Já DM2 é o tipo mais comum e está associado à obesidade e ao envelhecimento. É caracterizado por resistência à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células β pancreáticas, além de alterações na secreção de incretinas (regulam metabolismo da glicose). A apresentação clínica do DM2 apresenta propensão de desenvolvimento de síndrome metabólica, que pode ser definida como um conjunto de distúrbios metabólicos, caracterizado por hiperglicemia, hipertensão, níveis elevados de triglicerídeos (TG), valores diminuídos de colesterol de alta densidade (HDL), além da obesidade abdominal (RODACKI *et al*, 2022.; CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002.; LIRA NETO *et al*, 2018).

TABELA 1- Critérios laboratoriais para diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 e pré-diabetes.

Critério	Normal	Pré-diabetes	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	100 a 125	> 125
Glicemia 2h após teste oral de tolerância a glicose (mg/dl)	< 140	140 a 199	> 199
% Hemoglobina glicada	$< 5,7$	5,7 a 6,4	$> 6,4$

Fonte: Adaptado de RODACKI *et al*, 2022

2.1.3. Epidemiologia do diabetes *mellitus*

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2021, aproximadamente 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos possuíam o diagnóstico de DM no mundo, com estimativas de aumento para 643 milhões de adultos em 2030 e 783 milhões em 2045. Na

décima edição do atlas da IDF foi relatado que em média, 240 milhões de adultos possuem DM não diagnosticada, mais de 1,2 milhões de crianças e adolescentes entre 0 a 19 anos possuem DM1 e um a cada seis nascidos são afetados pelo DM durante a gestação (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

As complicações decorrentes do DM são a causa de 6,7 milhões de mortes ao ano, gerando a estatística de uma morte a cada cinco segundos, e apresenta um custo em saúde de pelo menos 966 bilhões de dólares ao ano (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

2.1.4. Agravos à saúde associados à hiperglicemia crônica

A hiperglicemia crônica causada pelo DM, especialmente quando não tratado, está associada a danos a longo prazo, tais como a perda de função e falência de vários órgãos, especialmente os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. A importância do diagnóstico precoce do DM está relacionada à melhora nos desfechos em saúde, com redução dos riscos de complicações micro e macrovasculares (BARZKAR *et al*, 2020.; FILHO *et al*, 2022.; TORRES *et al*, 2017).

Comprometimento renal

O quadro renal pode ser agravado uma vez que, além da alta concentração de glicose filtrada, também ocorra a filtração de amônia e ureia, produtos de degradação proteica, o que favorece para o aumento do volume urinário (diurese osmótica), e conseqüentemente, maior perda de água e eletrólitos (e.g., cálcio e potássio), podendo desencadear um quadro de desidratação (JEON; KIM, 2021.; TORRES *et al*, 2017).

A perda excessiva de água por meio da urina também contribui para o aumento na concentração de glicose sanguínea. A redução do volume de água no sangue somado ao conseqüente aumento da concentração de glicose no mesmo, resulta no espessamento sanguíneo, o que pode causar insuficiência circulatória periférica, pois há uma maior dificuldade de oxigenação dos tecidos, principalmente, em órgãos mais sensíveis com vasos sanguíneos de menor calibre, como cérebro (neuropatia), retina (retinopatia) e rins (nefropatia), acompanhado de um quadro de hipotensão arterial (MARTINS, 2016.; PANG *et al*, 2020).

Quando se trata de doença renal diabética (DRD) estamos nos referindo a principal causa de ingresso em terapia renal substitutiva e está associada ao aumento de morbidade e

mortalidade. De caráter progressivo e irreversível, a patogênese da DRD está associada às alterações funcionais e estruturais dos diferentes tipos de células renais como resposta ao estresse metabólico induzido pela quantidade excessiva de glicose celular, e a inflamação. Clinicamente, caracteriza-se por anormalidades renais persistentes por período igual ou superior a três meses, após um período de hiperfiltração ou ainda anormalidades estruturais (glomeruloesclerose diabética) presentes em indivíduos com diagnóstico prévio de DM (AMORIM *et al*, 2019.; SÁ *et al*, 2022). Vale ressaltar que a hiperfiltração de produtos de degradação proteica, quando em condições crônicas, pode acarretar em um quadro de insuficiência renal aguda (JEON; KIM, 2021).

Comprometimento dos nervos

O conceito da neuropatia diabética (ND) na literatura é definido pela presença de sintomas ou sinais de disfunção dos nervos, de forma difusa ou focal, em pessoas com DM, após a exclusão de outras causas. Já o conceito de neuropatia periférica diabética (NPD), a forma mais comum de ND, refere-se à doença como uma “lesão difusa, simétrica, distal e progressiva das fibras sensitivo-motoras e autonômicas, causadas pela hiperglicemia crônica e por fatores de risco cardiovasculares” (ROLIM *et al*, 2022).

A NPD é uma complicação precoce, polimórfica e furtiva (ocorre de forma silenciosa) relacionada ao comprometimento do funcionamento dos nervos periféricos, em que, pelo menos, metade dos indivíduos permanece assintomática por muitos anos, enquanto a outra metade manifesta-se com dor neuropática aguda ou crônica (menos ou mais três meses de evolução, respectivamente), reconhecida como neuropatia periférica diabética dolorosa (NPDD) (ROLIM *et al*, 2022.; ZAKIN; ABRAMS; SIMPSON, 2019).

A NPDD caracteriza-se por dor neuropática na área corpórea afetada pela neuropatia, que piora com repouso, durante o sono, e melhora com atividade física. A dor crônica traz impacto negativo na qualidade de vida, no humor e na funcionalidade de pessoas com DM, causando comorbidades graves, como insônia, ansiedade, depressão e perda de funcionalidade (ROLIM *et al*, 2022).

Comprometimento da retina

Já a retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular comum e específica do DM, causada por danos aos vasos sanguíneos dos olhos (retina), devido a níveis de glicemia

altos e não controlados, que pode comprometer a visão da pessoa com diagnóstico de DM (IZAR *et al*, 2022; MALERBI *et al*, 2022). A RD proliferativa (RDP) é forte preditora para doença arterial periférica, aumentando o risco de ulceração e amputação dos membros inferiores (IZAR *et al*, 2022).

Podemos citar ainda como exemplo de um agravamento à saúde associado a doenças vasculares periféricas, o pé diabético. O quadro clínico conhecido como pé diabético possui etiologia frequentemente multifatorial, sendo caracterizado por uma variedade de anormalidades resultante da combinação de neuropatia e/ou doenças cardiovasculares periféricas em pessoas portadoras de DM. As infecções do pé diabético constituem a causa mais frequente de complicações, com uma alta taxa de amputação, internação prolongada e custo hospitalar elevado, estando associadas a morbidades substanciais, exigindo visitas frequentes ao médico, cuidados diários com úlceras, terapia antimicrobiana e procedimentos cirúrgicos. De particular importância, infecções do pé diabético continuam a ser a complicação diabética mais frequente que requer hospitalização (MATTOS, *et al*, 2022; BRASILEIRO *et al*, 2005).

Estresse oxidativo

A hiperglicemia crônica também está associada ao aumento da produção e liberação de radicais livres na corrente sanguínea, desencadeando um quadro de estresse oxidativo. Radicais livres são moléculas instáveis, altamente reativas e que tendem a se associar de maneira rápida a outras moléculas. Ao se ligar em outras moléculas, tais como lipídios e proteínas, os radicais livres possuem a capacidade de modificar as propriedades químicas e funcionais dessas moléculas, acarretando em um quadro de estresse oxidativo nas células. Este estresse é decorrente do desequilíbrio entre a geração de radicais livres e a supressão dos sistemas de defesa antioxidante (IGHODARO, 2018; WORKENEH; BAJAJ, 2013).

Os radicais livres possuem a capacidade de atacar as células β das ilhotas pancreáticas, prejudicando o funcionamento do pâncreas e comprometendo ainda mais a quantidade e a qualidade da insulina secretada, contribuindo para o agravamento do quadro hiperglicêmico. A presença de radicais livres também pode causar danos em outros órgãos, contribuindo para o desenvolvimento e progressão das complicações diabéticas tais como neuropatia, retinopatia, nefropatia e doenças vasculares periféricas (LOSADA-BARRAGÁN, 2021.; KNAPP; TU; WU, 2019).

Somado a isso, a presença de radicais livres estimula a liberação de substâncias pró-inflamatórias, estabelecendo um quadro inflamatório e levando a desfechos negativos em saúde (LOSADA-BARRAGÁN, 2021.; KNAPP; TU; WU, 2019).

2.2. Tratamento farmacológico usual do diabetes *mellitus*

O controle glicêmico é decisivo para a prevenção das complicações micro e macrovasculares associadas ao DM. As opções de tratamento, no entanto, precisam ser individualizadas de acordo com as características clínicas do paciente, considerando o risco de hipoglicemia, a tolerabilidade, os efeitos adversos e o custo (FILHO *et al*, 2022).

2.2.1. Antidiabéticos orais

Atualmente há um número expressivo de opções terapêuticas para o tratamento da hiperglicemia relacionada ao DM, com grande variedade de medicamentos orais com eficácia demonstrada na redução da glicemia e com segurança cardiovascular estabelecida (FILHO *et al*, 2022) e a escolha da farmacoterapia se dá pela avaliação do benefício (efeito terapêutico) vs risco (eventos adversos e interações medicamentosas). As classes de antidiabéticos orais disponíveis no mercado estão descritas a seguir. As biguanidas (e.g., metformina) aumentam a sensibilidade à insulina no fígado, reduzindo a produção hepática de glicose e aumentando a captação muscular de glicose. Não estão associadas ao ganho de peso e, geralmente, apresentam baixo custo. Entre os eventos adversos pode-se destacar, sintomas gastrointestinais (e.g., náusea, diarreia, anorexia, gosto metálico), deficiência de vitamina B12 e acidose lática (rara) (FILHO *et al*, 2022.; KATHURIA *et al.*, 2021).

Os agonistas do receptor GLP-1 (e.g., liraglutida, dulaglutida e semaglutida injetável e oral) aumentam a secreção de insulina dependente de glicose, reduzem a secreção de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico, e aumentam a saciedade. Seu uso está relacionado a redução do peso corporal, redução da variabilidade da glicose pós-prandial, redução discreta na pressão arterial sistólica, redução de triglicérides pós-prandiais (semaglutida oral), raramente causam hipoglicemia, redução de eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (liraglutida, dulaglutida, semaglutida injetável), e redução de albuminúria. Alguns eventos adversos relatados são náusea, vômito e diarreia, hipoglicemia quando associado a outros fármacos estimulantes da liberação de insulina, aumento discreto da frequência cardíaca e pancreatite aguda (raro) (FILHO *et al*, 2022).

Os inibidores do SGLT2 (e.g., dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina) inibem a absorção de glicose e sódio nos túbulos renais, levando à glicosúria (presença de glicose na urina) e natriurese (excreção urinária de sódio). Reduzem doenças e eventos cardiovasculares; mortalidade cardiovascular em pessoas com DM; hospitalização por insuficiência cardíaca; desfechos renais; peso; e pressão arterial. Raramente estes medicamentos causam hipoglicemia, apresentam risco baixo de cetoacidose e os eventos adversos relatados estão relacionados à propensão à infecção do trato geniturinário (FILHO *et al*, 2022).

Os inibidores da DPP-IV (e.g., sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina e saxagliptina) aumentam o nível de GLP-1 (promove maior liberação de insulina), com aumento da síntese e secreção de insulina, além de redução do glucagon (hormônio antagonista à insulina que atua aumentando os níveis de glicose sanguíneos). Possuem as vantagens de segurança e tolerabilidade, e raramente causam hipoglicemia. Alguns eventos adversos relatados são angioedema (inchaço) e urticária, probabilidade de pancreatite aguda, e aumento das internações por insuficiência cardíaca (saxagliptina e possivelmente a alogliptina) (FILHO *et al*, 2022).

As sulfonilureias (e.g., gliclazida MR, glimepirida e glibenclamida) estimulam a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Reduzem o risco de complicações microvasculares, e possui maior potência na redução da hemoglobina glicada (HbA1C). Dentre os eventos adversos, hipoglicemia e ganho de peso se destacam (FILHO *et al*, 2022).

As tiazolidinedionas (Pioglitazona) aumentam a sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito. Estão associadas a redução da resistência à insulina, prevenção de DM2, redução do espessamento da carótida (vasos sanguíneos que transportam sangue e oxigênio para o cérebro), melhora o perfil lipídico com redução de triglicérides, redução da gordura hepática, e raramente causa hipoglicemia. Alguns eventos adversos são ganhos de peso, retenção hídrica, risco de insuficiência cardíaca em pacientes propensos e risco de fraturas em idosos (FILHO *et al*, 2022).

Os inibidores da alfa-glicosidase (e.g., acarbose) quando administrado juntamente com as refeições, estes medicamentos atuam inibindo a alfa-glicosidase causando o retardo da absorção de carboidratos. Reduzem os eventos cardiovasculares e espessamento da carótida, previnem DM2, melhoram o perfil lipídico e reduzem o peso. Podem causar sintomas gastrointestinais como flatulência, meteorismo (acúmulo de gases no trato digestivo) e diarreia (FILHO *et al*, 2022).

As glinidas (e.g., repaglinida e nateglinida) influenciam a liberação de insulina, aumentando seus níveis séricos. Reduzem a variabilidade da glicose pós-prandial e permite a

flexibilidade de dose. No entanto, podem causar hipoglicemia e ganho de peso (FILHO *et al*, 2022).

2.2.2. Insulinoterapia

A insulina exógena é utilizada no tratamento usual de pessoas com diagnóstico de DM1 (autoimune), e possuem a função de mimetizar a secreção fisiológica de insulina. No entanto, algumas pessoas diagnosticadas com DM2 (não autoimune) também podem fazer uso de insulina em combinação com antidiabéticos orais. Nestes casos, o uso da insulina por pessoas com diagnóstico de DM2 está relacionado ao avanço da doença e a redução da capacidade das células do pâncreas em produzir insulina, resultando na diminuição ou até mesmo no fim da produção de insulina (DIRETRIZES SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020; SILVA JÚNIOR; GABBAY; LAMOUNIER; BERTOLUCI, 2022)

Os tipos de insulinas disponíveis no Brasil estão presentes na Tabela 2 e o perfil de concentração plasmática de insulina *versus* períodos de tempo estão ilustrados na Figura 1 (TABELA 2, FIGURA 1).

TABELA 2- Formulações de insulinas disponíveis no Brasil

Tipo	Nome científico	Início de Ação	Pico	Duração
Insulina Basal				
Insulina Intermediária	Insulina NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Análogo de ação longa	Glargina	2-4 h	-	20-24 h
Análogo de ação intermediária	Detemir	1-3 h	6-8 h	18-22 h
Análogos de ação ultra longa	Glargina U300	6 h	-	36 h
		< 4 h	-	42 h
Insulina Prandial (Bolus)				
Insulina rápida	Insulina regular	30-60 min	2-3 h	5-8 h
Análogos de ação ultra rápida	Asparte Lispro Glusina	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h

Análogos de ação ultra + rápida	Fast Asparte Insulina Humana Inalada	2,5 min Imediato	1-3 h 10-20 min	5 h 1-2 h
------------------------------------	--	---------------------	-----------------------	--------------

Fonte: adaptada de SILVA JÚNIOR; GABBAY; LAMOUNIER; BERTOLUCI, 2022

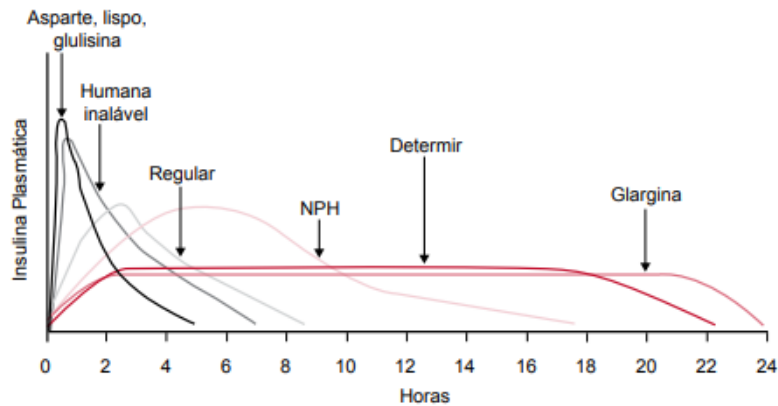


FIGURA 1- Perfil de concentração plasmática versus tempo
Fonte: PIRES; CHACRA, 2008.

Insulinas de ação ultrarrápida podem ser administradas antes ou logo após as refeições. Ajudam a manter os níveis de glicose estáveis após a ingestão de alimentos e em picos glicêmicos ao longo do dia (SILVA JÚNIOR; GABBAY; LAMOUNIER; BERTOLUCI, 2022).

Insulinas de ação rápida devem ser aplicadas de 20 a 30 minutos antes das refeições, evitando assim, picos de glicemia após as refeições (SILVA JÚNIOR; GABBAY; LAMOUNIER; BERTOLUCI, 2022).

Insulinas de ação intermediária devem ser utilizadas de uma a duas vezes ao dia para evitar quadros de hipoglicemia (redução acentuada nos níveis de açúcar no sangue) (SILVA JÚNIOR; GABBAY; LAMOUNIER; BERTOLUCI, 2022).

Insulinas de longa ação devem ser aplicadas uma vez ao dia e utilizadas para manter uma quantidade constante de insulina no sangue, o que imita a insulina basal e mínima ao longo do dia (SILVA JÚNIOR; GABBAY; LAMOUNIER; BERTOLUCI, 2022).

2.2.3. Problemas relacionados a adesão a farmacoterapia antidiabética e a busca por métodos terapêuticos alternativos

A dificuldade do paciente em aderir a medicação prescrita, seguir a dieta ou modificar seu estilo de vida, de acordo com as orientações da equipe multidisciplinar, é um problema presente na prática clínica (GIMENES; ZANETTI; HAAS, 2009).

A baixa adesão relacionada a farmacoterapia do DM está associada ao fato de que muitos pacientes acreditam que não necessitam da terapia medicamentosa, devido ao caráter assintomático da doença (GIMENES; ZANETTI; HAAS, 2009), além do alto custo associado a medicação, percepção que o tratamento é ineficaz ou presença de eventos adversos (e.g., ganho de peso e desconforto gastrointestinal), que podem levar a interrupção da terapia medicamentosa ou até a busca de terapias alternativas como o uso de PBP.

Neste contexto, nos últimos anos, pode-se observar um aumento no consumo de PBP como adjuvantes a terapias farmacológicas, e no manejo de diversas doenças em decorrência do fácil acesso a baixo custo, atividade farmacológica e diversidade química e menor reporte de eventos adversos em relação a medicamentos convencionais (FARZAEI *et al*, 2018; GIMENES; ZANETTI; HAAS, 2009).

Como o DM é definido como um grupo de doenças metabólicas caracterizadas pela hiperglicemia e que se associam a complicações, disfunções e insuficiência de vários órgãos, é comum que pessoas com diagnóstico de DM utilizem da associação de fármacos para a melhora do quadro clínico (NETTO; OLIVEIRA; DE OLIVEIRA, 2013).

O número de medicamentos utilizados por pessoas com diagnóstico de DM pode favorecer a ocorrência de interações medicamentosas (IM), sendo definidas como um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de uma ou mais substâncias (e.g., fármaco, fitoterápico, alimento e bebida). Apesar de poderem ser desejáveis em casos de hiperglicemia resistente a terapia farmacológica, as IM podem ocasionar a potencialização do efeito terapêutico de um medicamento ou a redução da sua eficácia, bem como o surgimento de eventos adversos, afetando a saúde do paciente e podendo causar a descontinuação do tratamento (SILVA *et al*, 2021).

Outros fatores que podem influenciar a adesão ao tratamento farmacológico são aqueles ligados ao tratamento, como complexidade da farmacoterapia (e.g., muitas doses ao dia), longa duração do tratamento, custo elevado e incidência de eventos adversos; as condições de saúde (e.g., doenças crônicas, condições assintomáticas e condições com prognóstico ruim); paciente (e.g., baixa literária em saúde, limitações cognitivas e funcionais, conhecimento sobre as condições de saúde, conhecimento sobre os medicamentos, dificuldades físicas e motoras, crenças, preocupações, percepção do paciente sobre seu estado de saúde e seu tratamento); fatores sociais e econômicos (e.g., falta de suporte familiar e social, crenças culturais, falta de acesso aos serviços de saúde, falta de acesso aos medicamentos); e fatores relacionados ao sistema e equipe de saúde (e.g., falta de acompanhamento e orientação das pessoas, problemas

na seleção, programação, aquisição e distribuição dos medicamentos) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

2.3. Produtos à base de plantas

No Brasil, medicamentos utilizados pela fitoterapia são definidos pela RDC 26, de 13 de maio de 2014, onde temos as seguintes definições:

- **Planta medicinal:** espécie vegetal, utilizada com propósitos terapêuticos, ou seja, plantas utilizadas para auxiliar na recuperação e manutenção da saúde. Vale ressaltar que o comércio de plantas medicinais é feito exclusivamente por ervanárias e farmácias regulamentadas.
- **Droga vegetal:** planta medicinal, ou suas partes (e.g., folhas e caule), que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. A droga vegetal é o produto após a secagem da planta medicinal.
- **Derivado vegetal:** produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros.
- **Fitoterápico:** produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, apresentado na forma de cápsulas, comprimidos e soluções, com finalidade de prevenir, curar ou aliviar, 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. Eles são passíveis de registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Podem também ser manipulados em farmácias autorizadas por este órgão; neste caso, não precisam de registro sanitário, mas devem ser prescritos por profissionais habilitados. Os fitoterápicos podem ser isentos de prescrição (venda livre), mas também podem ser vendidos sob prescrição médica.

O termo popular “produtos à base de plantas” faz referência a planta medicinal, droga vegetal, derivado vegetal e fitoterápico, podendo ser industrializados (e.g., produzidos por indústrias e adquiridos em farmácias), manipulados e caseiros, e podem ser preparados por meio das técnicas de:

- **Decocção:** ferver parte da planta junto com a água, normalmente empregada para partes duras e resistentes, como a casca;

- Infusão: despejar água fervente sobre parte da planta, normalmente empregada com as partes mais frágeis, como folhas;
- Maceração: colocar parte da planta em contato com solvente para extrair as substâncias terapêuticas.

2.3.1. Difusão do uso de produtos à base de plantas pela sociedade

A medicina complementar e alternativa (MCA) é definida como um conjunto de sistemas, práticas e produtos de uso clínico, não considerado como prática médica convencional, de reconhecida eficácia pela comunidade científica. São exemplos de MCA o uso de ervas medicinais, os suplementos vitamínicos, as dietas especiais, a medicina chinesa, a homeopatia, as técnicas de relaxamento terapêutico e outros (LEAL *et al*, 2008).

O uso de PBP utilizados na medicina natural e fitoterápica para o manejo do DM, ocorre devido às propriedades terapêuticas de seus constituintes ou compostos bioativos antidiabéticos, como flavonóides, taninos, fenólicos e alcalóides que possuem a capacidade de melhorar o desempenho dos tecidos pancreáticos, aumentando a secreção de insulina ou diminuindo a absorção intestinal de glicose (MAHMOODI; MOHAMMADIZADEH, 2020).

Neste contexto, os produtos naturais se destacam por fornecerem repertório para descoberta de novas moléculas que podem ser utilizadas no tratamento de diferentes tipos de doenças, dentre elas o DM (FARZAEI *et al*, 2018). Podemos citar como exemplo, o fato de que na década de 1920, foi observado que a guanidina, componente ativo da *Galega officinalis* (arruda-caprária), mostrou diminuir os níveis de glicose e hoje é usada para sintetizar vários compostos antidiabéticos. A metformina é a mais conhecida, e atualmente, a única biguanida comercializada nos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá e Austrália para o tratamento de DM não insulino-dependente (WANG; HOYTE, 2019).

Outros exemplos de PBPs utilizados como adjuvantes na farmacoterapia do DM são a canela, a camomila e o psílio.

A canela (*Cinnamon* sp) auxilia na diminuição dos níveis de glicose no sangue. O efeito antidiabético observado após a utilização da canela se deve ao aumento dos níveis séricos de insulina, à diminuição da resistência à insulina e também do aumento da expressão de receptores de glicose (NAMAZI *et al*, 2019). A camomila (*Matricaria recutita* L) pode auxiliar no controle glicêmico, com diminuição na glicemia de jejum e glicemia pós-prandial e na hemoglobina glicada. Os efeitos antidiabéticos da camomila são possivelmente devido ao aumento da sensibilidade à insulina e à indução da utilização da glicose pelas células do fígado,

diminuindo assim a gliconeogênese (formação de glicose pelo fígado). Além disso, as substâncias presentes nessas preparações com camomila estão correlacionadas com a diminuição do estresse oxidativo, condição presente no DM, devido às suas características antioxidantes (HAJIZADEH-SHARAFABAD *et al*, 2020; KASEB *et al*, 2018). Por fim, o psílio (*Plantago ovata*) também pode atuar como um adjuvante eficaz para dieta e terapia medicamentosa no manejo do DM, usado com segurança na prática clínica para melhorar o controle glicêmico e diminuir os níveis de fatores de risco cardiovascular, como lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol total e triglicerídeos (XIAO *et al*, 2020).

Porém, além dos exemplos supracitados, ainda existe alguns PBP como o ginseng (*Panax ginseng*) que estão associados a algumas interações medicamentosas. O ginseng quando associado a agentes hipoglicemiantes (e.g., antidiabéticos orais e insulina) pode resultar em episódios de hipoglicemia, bem como reduzir a glicemia pós-prandial em indivíduos saudáveis. (ALEXANDRE *et al*, 2008). Além de interações medicamentosas com ácido acetilsalicílico; clopidogrel; heparina, podendo reduzir a ação anticoagulante e aumentar o risco de sangramentos; anti-inflamatórios não esteroidais (e.g., ibuprofeno e naproxeno); inibidores da monoamina oxidase (MAO) (e.g, isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, selegilina e tranilcipromina), que pode desencadear tremores, insônias e cefaleias, podendo alterar a pressão sanguínea ou a efetividade de medicamentos cardíacos, incluindo bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina, anlodipina, nicardipina, felodipina, verapamil e diltiazem) (NICOLETTI *et al*, 2007); e estrogênios, que pode provocar eventos adversos, decorrentes do aumento da atividade estrogênica, como mastalgia e sangramentos menstruais excessivos (ALEXANDRE *et al*, 2008; NICOLETTI *et al*, 2007).

Portanto, apesar dos benefícios associados aos PBP, seu uso também pode estar relacionado ao surgimento de eventos adversos e interações com medicamentos, alimentos e outros PBP, quando não orientados corretamente. Se faz necessária a capacitação de profissionais da saúde sobre as indicações, eventos adversos, interações e uso correto de uso destes produtos, visando a qualidade e eficácia dos produtos e a segurança do paciente (ULBRICHT *et al*, 2008; HAJIMONFAREDNEJAD *et al*, 2019).

2.4. Tradução e difusão do conhecimento técnico-científico

O letramento funcional em saúde é um importante fator diretamente relacionado à adesão ao tratamento, e indica a capacidade das pessoas em obter, processar e compreender informações e serviços de saúde necessários para tomar decisões de saúde apropriadas

(ANDRUS; ROTH, 2002). Um estudo sugeriu que pessoas com baixo nível de literacia em saúde aderem menos ao tratamento e necessitam de intervenções específicas para melhorar a adesão (BUBALO *et al*, 2010).

O termo tradução do conhecimento técnico-científico tem sido utilizado para descrever o processo de aplicar os resultados de pesquisa no mundo real, com o intuito de potencializar a qualidade e a eficácia dos serviços e cuidados de saúde (ANDRADE; PEREIRA, 2020).

Nas últimas décadas, a democratização digital mudou drasticamente a forma como as pessoas buscam informação e se comunicam. Assim, o profissional de saúde pode usar os recursos das mídias sociais para o processo educativo, visto que favorece a ampliação dos conhecimentos em saúde, facilitando o aprendizado individual, a partir da interatividade com o coletivo (BOLICO *et al*, 2019).

Deste modo, o uso de recursos tecnológicos e de redes sociais digitais proporcionam maior dinamização e democratização do conhecimento técnico-científico entre seus usuários possibilitando a disponibilização de informações fidedignas, verídicas, baseadas em evidências científicas nas mídias sociais sobre o uso seguro e correto de PBP em pessoas com diagnóstico de DM (BOLICO *et al*, 2019) sendo essencial para a promoção do uso seguro e racional de medicamentos e PBP, além de promover educação em saúde e letramento científico, garantindo maior adesão a terapia farmacológica, e segurança do paciente.

O profissional farmacêutico é parte fundamental na promoção, proteção e recuperação da saúde de pessoas com diagnóstico de DM, visto a alta prevalência e gravidade desta doença e ao fato de que pessoas com diagnóstico de DM podem apresentar problemas relacionados à farmacoterapia, como a falta de adesão à terapia farmacológica e uso irracional da mesma aumentando riscos de complicações da hiperglicemia, interações medicamentosas e surgimento de eventos adversos (SILVA; SOUZA, 2017).

O farmacêutico deve atuar na promoção da saúde, orientando o paciente a respeito do tratamento não farmacológico que consiste na reeducação alimentar e prática regular de atividades físicas, e que a combinação da terapia farmacológica com a não farmacológica pode contribuir de forma expressiva para a eficácia e efetividade do tratamento, e consequentemente, melhora da qualidade de vida. Dessa forma, entende-se que o profissional farmacêutico é essencial para o acompanhamento terapêutico da pessoa com diagnóstico de DM, desde a dispensação de medicamentos até orientações (CAMPOS *et al*, 2020; SILVA *et al*, 2016).

O Ministério da Saúde compreende que a promoção da saúde representa um processo que integra ações e estratégias que visam ao bem-estar individual e coletivo com o propósito de melhorar a qualidade de vida e saúde (Portaria Nº 687, 2006). Logo, o uso das mídias sociais

é de suma importância para a prevenção e promoção da saúde da população, sendo uma maneira de fácil acesso e eficaz para a divulgação de material, como folders, cartilhas e afins (AZEVEDO, 2019).

3. OBJETIVO GERAL

Promover a tradução e democratização do conhecimento técnico científico do uso de produtos à base de plantas (PBP) no manejo do diabetes *mellitus* (DM), visando promover educação em saúde, e uso racional e seguro dos PBP.

3.1. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Identificar por meio da revisão da literatura evidências científicas sobre a eficácia, efetividade e segurança do uso de PBP por pessoas com diagnóstico de DM;
- Elaborar materiais didáticos sobre o uso de PBP por pessoas com diagnóstico de DM a serem publicados em mídias sociais, descrevendo os benefícios, modo/orientação de uso, interações com medicamentos, alimentos ou outros PBP, advertências e precauções ou restrições de uso para pessoas com DM;
- Promover educação em saúde para orientar o uso racional e seguro dos PBP;
- Democratizar o conhecimento por meio da apresentação de evidências científicas de forma acessível e didática a fim de evitar problemas de segurança e agravos à saúde (e.g., eventos adversos) garantindo maior segurança aos usuários.

4. MÉTODOS

Foi conduzido um estudo do tipo levantamento bibliográfico em duas etapas: Etapa 1: Revisão de literatura (*overview*); Etapa 2: Elaboração da tradução do conhecimento técnico-científico.

Etapa 1 – Revisão de literatura (*overview*)

Nesta etapa foi conduzida uma busca na base de dados *PubMed*, com a triagem e leitura de títulos e resumos com o objetivo de identificar revisões sistemáticas que avaliaram os desfechos em saúde do uso de PBP em pessoas com diagnóstico de DM.

Foram excluídos editoriais, cartas, comentários, resumos em anais e dados de teses e dissertações, assim como estudo *in vitro* e *in vivo* em animais.

A seleção dos estudos (etapa de triagem e elegibilidade) foi conduzida em duplicata, sendo que na elegibilidade foi realizada a leitura dos artigos na íntegra avaliando a metodologia e desfechos do uso de PBP em pessoas com diagnóstico de DM. As referências dos artigos elegíveis foram avaliadas para verificar outros potenciais estudos que não foram recuperados pela estratégia de busca.

A extração e tabulação de dados foram realizadas em duplicata. Foram extraídas e tabuladas as seguintes variáveis: características clínicas dos pacientes; PBP utilizados; modo de uso e os desfechos em saúde avaliados.

Etapa 2 – Elaboração da tradução do conhecimento técnico-científico

Nesta etapa foi realizada a análise crítica das evidências com tradução e difusão do conhecimento científico.

Os dados tabulados durante a condução da etapa 1 (revisão de literatura) foram organizados no formato de roteiros e guia para elaboração de mídias e materiais didáticos, utilizando a plataforma *Canva* ®, a serem divulgados nas mídias sociais *Facebook* ® e *Instagram* ®, com cunho orientativo sobre uso de PBP em pessoas com diagnóstico de DM, descrevendo os PBP associados a melhores desfechos no DM, eventos adversos, advertências, precauções e interações com medicamentos, alimentos ou outros PBP.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Seleção dos estudos

Foram identificados 205 estudos por meio da estratégia de busca na base de dados *PubMed*, destes, 53 foram incluídos conforme critérios de inclusão. Os PBP mais reportados foram *Curcuma longa* L., *Cinnamon* spp., *Nigella sativa*, *Panax ginseng*, *Camellia sinensis*, e *Coffea* spp.

Os desfechos em saúde mais avaliados foram no controle glicêmico e lipídico com redução da glicemia de jejum e pós-prandial, e resistência à insulina, aumento dos níveis séricos de insulina, triglicerídeos, colesterol total e LDL, aumento de HDL; e redução do perfil inflamatório em pacientes com diagnóstico de DM com aumento de biomarcadores anti-inflamatórios importantes no controle de radicais livres e prevenção de agravos à saúde.

5.2. Evidências científicas acerca do uso de PBP por pessoas diagnosticadas com DM

5.2.1. *Curcuma longa* L. (Açafrão-das-Índias)

A cúrcuma (*Curcuma longa* L.), ilustrada na Figura 2, é popularmente conhecida como açafrão-das-índias, e é utilizada como planta medicinal por muitas pessoas devido suas propriedades anti-inflamatórias, anticancerígenas, antidiabéticas, anti-hiperlipidêmicas, antioxidantes e sua capacidade de curar feridas (JALALI *et al*, 2019).

As partes mais utilizadas do açafrão são os rizomas, sendo o componente ativo (responsável pelo efeito terapêutico) denominado curcumina (JALALI *et al*, 2019; FARZAEI *et al*, 2018).



FIGURA 2- Espécime de *Curcuma longa* L. com inflorescência (a); Rizomas frescos (b); rizomas secos e moídos (c)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

A estrutura química da curcumina, contém uma variedade de grupos funcionais antioxidantes, que conferem à estrutura grande capacidade em doar hidrogênio, atribuindo ação para inibição da peroxidação lipídica e neutralização de espécies reativas de oxigênio, desempenhando um efeito protetor contra o estresse oxidativo. Além disso, a estrutura química da curcumina permite que a mesma interaja com radicais lipídicos da membrana celular, sendo considerado um antioxidante lipossolúvel (FARZAEI *et al*, 2018).

A curcumina também pode atuar potencializando as atividades de enzimas antioxidantes, eliminando os radicais livres, e desempenhando papel na diminuição de citocinas pró-inflamatórias por meio da regulação dos principais mediadores da inflamação celular (e.g., NF- κ B, 5-lipoxigenase (5-LOX) e ciclooxygenase-2 (COX-2) (JALALI *et al*, 2019; FARZAEI *et al*, 2018).

Outras atribuições à molécula da curcumina são sua capacidade de atuar na redução da síntese de triglicerídeos, atuar na redução da absorção de colesterol intestinal, e no aumento da ativação da enzima colesterol-7 α -hidroxilase, melhorando os perfis lipídicos, com redução no colesterol total e LDL, reduzindo o risco de doenças cardiovasculares. A capacidade de redução dos níveis lipídicos da curcumina também estão relacionados à capacidade de supressão de genes lipogênicos (JALALI *et al*, 2019; FARZAEI *et al*, 2018).

Em relação às atividades biológicas da curcumina mencionadas, é altamente recomendável considerar sua suplementação, juntamente com opções terapêuticas restritas, para fornecer prevenção e tratamento para distúrbios hepáticos, principalmente para doenças hepáticas associadas à oxidação, uma vez que, evidências apontam que a curcumina desempenha um papel protetor contra o aparecimento de doenças hepáticas (FARZAEI *et al*, 2018).

Uma revisão sistemática seguida de meta-análise foi conduzida para avaliar os benefícios da suplementação com curcumina nos parâmetros metabólicos e antropométricos em pessoas entre 30 e 60 anos com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). A DHGNA é uma das doenças hepáticas mais comuns e a segunda causa de transplante de fígado em todo o mundo. Independentemente de ser tratada ou não, a DHGNA pode evoluir para fibrose e cirrose em populações específicas, com risco aumentado em idosos, pessoas com diagnóstico de DM e pessoas com obesidade (JALALI *et al*, 2019; FARZAEI *et al*, 2018).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DHGNA são obesidade, DM2 e hiperlipidemia. Até o momento, não existe nenhum medicamento seguro e eficaz para a melhora desta patologia, o que leva muitos pacientes a utilizarem de medicamentos

fitoterápicos devido ao menor risco de eventos adversos e menor toxicidade quando comparado com drogas sintéticas (JALALI *et al*, 2019).

Neste estudo, foi observada significativa redução na concentração plasmática de enzimas do fígado como alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST), indicativas de dano hepático, após suplementação com curcumina. Foi observada também redução significativa nos níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos em pacientes acima de 45 anos, com triglicerídeos séricos inferiores a 200 mg/dl e em um período de pelo menos dois meses de intervenção com curcumina (JALALI *et al*, 2019).

A suplementação com curcumina também demonstrou significativa redução nos níveis de glicemia de jejum, além de significativa redução da resistência à insulina, e aumento da concentração de insulina sérica. Foi relatado também melhora nos parâmetros antropométricos como circunferência abdominal e índice de massa corporal (IMC), sendo que o IMC decresceu significativamente após dois meses de intervenção com curcumina e em doses menores que 500 mg/dia (JALALI *et al*, 2019).

Contudo, o estudo de meta-análise apontou que o efeito da curcumina nos resultados foi independente da dosagem e duração da intervenção (JALALI *et al*, 2019).

Evidências apontam a relação do estresse oxidativo, e da peroxidação lipídica na lesão hepática, e a curcumina, por sua vez, possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, como citadas acima, o que revela seu potencial protetivo às células do fígado, reduzindo o estresse oxidativo, melhorando o sistema de defesa antioxidante, reduzindo a peroxidação lipídica (degradação oxidativa dos lipídios), e reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias (JALALI *et al*, 2019).

Por fim, nesta revisão sistemática seguida de meta-análise, foi apontado que doses inferiores a 500mg/dia são suficientes para pessoas com DHGNA e em pessoas com a glicemia de jejum <100 mg/dL foi observado melhores resultados (JALALI *et al*, 2019).

A maioria dos estudos incluídos foram realizados com cúrcuma não formulada, que tem baixa biodisponibilidade devido à má absorção, rápido metabolismo e remoção rápida do corpo; várias dosagens e fontes de curcumina foram administrados para intervenção nos estudos incluídos; uma vez que a maioria dos estudos incluídos não relatou informações sobre a gravidade da DHGNA, a análise de subgrupo com base na gravidade da DHGNA não foi possível; todos os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram conduzidos no Irã; a maioria dos estudos incluídos tiveram um pequeno número de participantes e o número de estudos foi limitado (JALALI *et al*, 2019).

Em suma, foi demonstrado os benefícios da suplementação com curcumina para a prevenção e tratamento de DHGNA, contudo outros estudos precisam ser realizados, considerando um volume amostral maior e mais representativo, e com duração adequada para avaliar sua eficácia em parâmetros clínicos como hemoglobina glicada, e para confirmar a eficácia da suplementação com curcumina na função hepática (JALALI *et al*, 2019).

Uma outra revisão sistemática, envolvendo pessoas com diagnóstico de DHGNA (Níveis 1, 2 e 3), foi realizada com o objetivo de compreender os efeitos farmacológicos e os mecanismos moleculares, bem como as evidências clínicas da curcumina na prevenção e tratamento do estresse oxidativo associado a doenças hepáticas (e.g, DHGNA e esteatoses não alcoólicas) (FARZAEI *et al*, 2018).

Neste estudo, foram incluídos testes *in vivo* e *in vitro*, que confirmaram o potencial da curcumina em reduzir a lipogênese, o estresse oxidativo e aumentar a sensibilidade à insulina. Foi confirmada também, a capacidade da curcumina em reduzir o IMC, a circunferência abdominal, e os níveis plasmáticos de enzimas como AST e ALT, reduzir colesterol total e LDL, aumentar níveis de HDL, além de contribuir para a redução de gorduras no fígado e promover a melhora no quadro de DHGNA (FARZAEI *et al*, 2018).

Também foi apontada a baixa biodisponibilidade da curcumina via oral como um fator limitante para alcançar os níveis terapêuticos necessários para a melhora clínica. Com isso, foi discutida a necessidade de se desenvolver tecnologias que permitam melhorar a biodisponibilidade da curcumina, como a utilização de fitossomos e nanoformulações (FARZAEI *et al*, 2018).

Em uma outra abordagem, foi conduzida uma revisão sistemática seguida de meta-análise, a qual avaliou os efeitos da ingestão de curcumina no controle glicêmico e lipídico em pessoas com síndrome metabólica (SM) sob utilização de terapia medicamentosa (e.g. antidiabéticos orais, anti-hipertensivos e antidislipídicos). A SM, por sua vez, é definida como distúrbios metabólicos múltiplos compostos principalmente de hiperinsulinemia e resistência à insulina. Além disso, outros distúrbios metabólicos relacionados à SM são obesidade abdominal, hipertensão arterial, dislipidemia e eventos cardiovasculares (TABRIZI *et al*, 2018).

Neste estudo, foi avaliado parâmetros bioquímicos como glicemia de jejum, níveis de insulina sérica, resistência à insulina, hemoglobina glicada, triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL (TABRIZI *et al*, 2018).

Os resultados apontaram uma redução significativa na glicemia de jejum e hemoglobina glicada, além de redução dos níveis de triglicerídeos e colesterol total. O consumo de curcumina

aumentou os níveis de insulina, e a sensibilidade à insulina, possuindo resultados mais significativos em pacientes com diagnóstico de DM e principalmente em pacientes com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) (TABRIZI *et al*, 2018).

Dados agrupados de ensaios clínicos apontam que doses inferiores ou iguais a 500 mg ao dia apresentam melhores resultados na redução da resistência à insulina; já doses superiores ou iguais a 500 mg ao dia apresentam melhores resultados no controle do perfil lipídico, principalmente para pacientes com $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$, ou seja, pacientes com sobrepeso (TABRIZI, R. *et al.*, 2018).

Nenhum dos estudos citados acima mencionaram qualquer ocorrência de eventos adversos durante a realização das intervenções, porém é sabido que a coadministração de curcumina e anti-inflamatórios não esteroidais pode aumentar risco de hemorragia, uma vez que a curcumina apresenta efeito inibitório sobre as COX, enzimas importantes no processo de coagulação sanguínea e processos inflamatórios (LEE, 2006).

Além disso, o consumo de curcumina pode aumentar a concentração plasmática de fármacos metabolizados pela enzima hepática CYP1A2 e, conseqüentemente, aumentar os eventos adversos e toxicidade, e diminuir a concentração plasmática dos medicamentos metabolizados pela CYP2A6, diminuindo a sua eficácia e efeito terapêutico (CHEN *et al*, 2010).

Em conclusão, a suplementação com *Curcuma longa* L. ou curcumina apresentam resultados favoráveis na redução do perfil glicêmico e lipídico além de apresentar potencial antioxidante, fundamentais para a melhora do quadro clínico de pessoas com diagnóstico de DM e prevenção de agravos à saúde relacionados à hiperglicemia crônica. Dados agrupados de ensaios clínicos apontam que doses inferiores ou iguais a 500 mg ao dia de curcumina apresentam melhores resultados na redução da resistência à insulina; já doses superiores ou iguais a 500mg ao dia apresentam melhores resultados no controle do perfil lipídico, principalmente para pacientes com $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso). Nos estudos avaliados o tempo de uso da curcumina para o surgimento de efeitos desejáveis foi de no mínimo dois meses (TABRIZI *et al*, 2018).

Porém, não foi possível determinar a dose ideal ou o esquema terapêutico mais indicado devido à grande heterogeneidade das formulações e dosagens utilizadas nos estudos avaliados, bem como devido à baixa biodisponibilidade da curcumina via oral que é um fator limitante para alcançar os níveis terapêuticos necessários para a melhora clínica.

Não foi possível determinar, também, a dose limite de segurança para a prevenção do surgimento de eventos adversos, por isso, seu uso deve ser devidamente orientado e

acompanhado. Por fim, fica sugerido a realização de novos estudos para melhor determinar a dosagem e o modo de uso de preparações à base de *Curcuma longa* L. no manejo do DM.

O resumo das características dos estudos incluídos para a avaliação da eficácia e efetividade da suplementação com *Curcuma longa* L. no manejo do DM estão exibidos no Quadro 1 (QUADRO 2).

QUADRO 1- Características dos estudos incluídos na avaliação da *Curcuma longa* L.

Estudo (ano)	Participantes	Apresentação	Modo de uso	Desfecho
				↓ ALT
				↓ AST
				↓ Colesterol Total
	Homens e mulheres		De 50 a 1500	↓ LDL
JALALI <i>et al.</i> (2019)	entre 30 a 60 anos diagnosticados com DHGNA	Cápsulas	mg ao dia por 2 a 3 meses de uso.	↓ Glicemia de Jejum
				↓ Resistência à insulina
				↓ Circunferência abdominal
				↓ Índice de massa corporal
	Pacientes		De 500 a 1000	↓ AST
FARZAEI <i>et al.</i> (2018)	diagnosticados com DHGNA (nível 1 a 3)	Cápsulas e forma amorfa	mg ao dia por 8 semanas.	↓ ALT
				↓ Colesterol total
				↓ LDL
				↑ HDL
	Pacientes		De 45 a 2400	↓ Glicemia de Jejum
TABRIZI <i>et al.</i> (2018)	diagnosticados com diversas síndromes metabólicas.	Cápsulas e pó	mg ao dia por 1 a 9 meses de uso	↓ Resistência à insulina
				↓ Hemoglobina glicada

↓ LDL
↓ Triglicerídeos
↓ Colesterol total

ALT- alanina transaminase; AST- aspartato transaminase; DHGNA- Doença hepática gordurosa não alcoólica; LDL- Lipoproteína de baixa densidade “colesterol ruim”, HDL- Lipoproteína de alta densidade “colesterol bom”.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.2.2. *Cinnamon spp.* (Canela)

A canela, ilustrada na Figura 3, é obtida da casca interna da espécie *Cinnamon spp.* e é utilizada como especiaria ou remédio tradicional para várias doenças devido suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes, antifúngicas e antidiabéticas.

Os principais componentes da canela são cinamaldeído, ácido cinâmico e cinamato, que desempenham papéis importantes em diferentes atividades biológicas. Além disso, a canela possui em sua composição vários polifenóis que possuem atividades similares à insulina e podem auxiliar na melhora do quadro glicêmico (NAMAZI *et al*, 2019).

Evidências sugerem que várias complicações associadas à síndrome metabólica (SM) como hipertensão, hiperglicemia, dislipidemia e obesidade podem ser melhoradas com a utilização de produtos derivados da canela (JAMALI *et al*, 2020).



FIGURA 3-Casca de *Cinnamon spp* (a), extrato seco/pó de *Cinnamon spp* (b), estrutura molecular do cinamaldeído (c)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Estudos apontam que a suplementação com canela pode contribuir para a melhora do perfil glicêmico uma vez que seus compostos bioativos podem promover a fosforilação da tirosina quinase do receptor de insulina, o que aumenta a sensibilidade à insulina, exercendo também, atividade na regulação da proteína-tirosina fosfatase 1B e auxiliando na modulação dos transportadores GLUT4 que mobilizam a glicose para dentro das células, principalmente

células musculares e adiposas. A canela também pode auxiliar na estimulação de síntese de glicogênio em adipócitos e pode estar envolvida na fosforilação e inativação do glicogênio sintase (enzima formadora do estoque de energia na forma de glicogênio) (NAMAZI *et al*, 2019; DAVIS; YOKOYAMA, 2011).

A canela também pode atuar no retardo do esvaziamento gástrico e redução da absorção intestinal de glicose, o que auxilia na redução dos níveis de glicose pós-prandial em pacientes com diagnóstico de DM, principalmente tipo 2 (DAVIS; YOKOYAMA, 2011).

Embora os mecanismos pelos quais a canela auxilia na redução da pressão arterial não sejam claros, existem algumas hipóteses pelas quais a canela pode atuar no controle pressórico, como na diminuição da produção de radicais livres, modulação da via neural simpática, aumento do nível sérico de óxido nítrico (vasodilatador), supressão da proliferação de células musculares lisas vasculares, liberação de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e diminuição da resistência à insulina (JAMALI *et al*, 2020).

A canela possui um alto nível de procianidinas em sua composição, que também são encontrados em abundância no mirtilo, framboesa e no chocolate. Estes compostos possuem grande potencial antioxidante, o que confere a canela potencial de elevação de biomarcadores antioxidantes, fato este que contribui para a prevenção de complicações diabéticas associadas ao estresse oxidativo e à peroxidação lipídica (degradação oxidativa dos lipídios) (DAVIS; YOKOYAMA, 2011.; DUGOUA *et al*, 2007).

Uma revisão sistemática seguida de meta-análise foi conduzida para avaliar os efeitos metabólicos (e.g. status glicêmico e índices antropométricos) da canela em pacientes com diagnóstico de DM2, entre 46 a 63 anos. Neste estudo os pacientes também eram submetidos a dietas de baixa caloria, acompanhamento nutricional e recomendações de atividades físicas (NAMAZI *et al*, 2019).

Neste estudo, avaliaram parâmetros bioquímicos como glicemia de jejum, hemoglobina glicada, peso corporal, IMC, circunferência abdominal, níveis insulínicos, e resistência à insulina (NAMAZI *et al*, 2019).

Os resultados obtidos apontaram que a suplementação com canela pode reduzir os níveis séricos de glicose, com sensível redução na glicemia de jejum, porém este estudo não relatou alterações significativas em outros parâmetros glicêmicos e nem nos índices antropométricos, alguns mecanismos foram sugeridos, porém considerando a alta heterogeneidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática seguida de meta-análise, os resultados devem ser interpretados com precaução (NAMAZI *et al*, 2019).

Neste mesmo cenário, foi conduzida uma revisão sistemática seguida de meta-análise para investigar os efeitos da suplementação com canela na pressão arterial e nos índices antropométricos em pacientes entre 50 a 70 anos com diagnóstico de DM2 (JAMALI *et al.*, 2020).

As evidências apontaram que a suplementação com canela na dosagem de 500 mg ao dia, em associação com antidiabéticos orais, como a metformina, por um período de três meses, pode contribuir para a redução da resistência à insulina, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial, apresentando resultados superiores àqueles pacientes em uso apenas da metformina, afirmando que a canela pode ser usada como terapia adjuvante para o tratamento eficaz de pacientes com DM2 e pré-diabetes. Além disso, estudos demonstraram que a administração de canela pode diminuir significativamente os níveis de triglicerídeos séricos e colesterol total (JAMALI *et al.*, 2020).

Por fim, foi demonstrado que a suplementação com canela resultou em redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica em pessoas com diagnóstico de DM2, sem alterações significativas nos parâmetros antropométricos (JAMALI *et al.*, 2020).

Outra revisão sistemática também foi conduzida a fim de avaliar os efeitos da suplementação com canela no perfil glicêmico em pessoas de 50 a 70 anos, com diagnóstico de DM2 em utilização de antidiabéticos orais (e.g. sulfonilureias) e/ou anti-hipertensivos e antilipídêmicos (AKILEN *et al.*, 2012).

A grande heterogeneidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática (e.g., gênero, idade e tempo de convívio com a doença) contribuíram para resultados conflitantes. A curta duração da intervenção em alguns estudos pôde contribuir para resultados falsos negativos quanto a melhorias nos parâmetros de hemoglobina glicada, uma vez que o tempo de meia vida da hemácia é em torno de 120 dias. Com isso, para que estudos comprovem ou não a eficácia da suplementação com canela na redução da hemoglobina glicada, é necessário que o estudo tenha no mínimo de dois a três meses de intervenção (AKILEN *et al.*, 2012).

Contudo, evidências apontam certa eficácia da suplementação com canela na redução da hemoglobina glicada, principalmente em pacientes com a hiperglicemia não controlada, e redução significativa na glicemia de jejum (AKILEN *et al.*, 2012).

Foi apontada a relação entre dose e efeito quando se trata de suplementação com canela. Como a concentração de compostos ativos variam entre as espécies (e.g., *Cinnamon cassia*, e *Cinnamon zeylanicum*), e entre as formulações (e.g., cápsulas e extrato aquoso), há a hipótese de que os estudos que reportaram resultados insatisfatórios não realizaram a suplementação com uma quantidade adequada de bioativos. A grande heterogeneidade devido a variação entre

espécies, e formas farmacêuticas impossibilita a determinação de uma dose e tempo de utilização para o surgimento de efeitos benéficos (AKILEN *et al*, 2012).

No entanto, apesar das evidências apontarem para um resultado positivo em relação à utilização da canela no controle glicêmico, a questão da tolerabilidade, adesão de altas doses adequadas para o efeito terapêutico desejado, e utilização concomitante a antidiabéticos ainda precisam ser melhores estudados (AKILEN *et al*, 2012).

Em uma meta-análise, foi confirmada a eficácia do consumo de *Cinnamon* ssp. na redução da glicemia de jejum em pessoas acima de 40 anos com diagnóstico de DM2 ou pré-diabetes em uso ou não de antidiabéticos orais. Foi apontado maiores benefícios do consumo de extrato aquoso da canela, apresentando maior eficiência na redução da glicemia de jejum quando comparado ao consumo do pó, devido a maior concentração de bioativos, e a menor exposição do paciente a constituintes apolares presentes na canela associados a efeitos deletérios como lesões orais e mutagenicidade (DAVIS; YOKOYAMA, 2011).

Somado a isso, foi realizada uma revisão sistemática que avaliou a segurança e a eficácia do consumo de canela assim como seu potencial antioxidante. Neste estudo também apontaram para o potencial da canela de reduzir a glicemia de jejum, e potencial antioxidante, principalmente quando consumido na forma de extrato aquoso. Foi confirmada a segurança do consumo de canela na concentração de até seis gramas ao dia, não relatando precauções e advertências a grávidas e gestantes, relatando que o uso de canela em concentrações comumente encontradas em alimentos é bem tolerado (DUGOUA *et al*, 2007).

Por fim, um estudo de meta-análise seguido de meta regressão, avaliou a segurança e eficácia da suplementação com canela em pessoas com diagnóstico de DM2 e pré-diabéticos, e apontou que, além da eficácia terapêutica para a redução da glicemia de jejum, a suplementação com canela pode apresentar resultados mais favoráveis quando associados à antidiabéticos com atividade secretagoga (estimulam a secreção de hormônios como a insulina) ou insulina em comparação à sensibilizadores de insulina, visto sua atividade biológica. Além do mais, afirmou que a canela apresenta boa tolerabilidade quando coadministrada com agentes antidiabéticos (DEYNO *et al*, 2019).

Os eventos adversos relacionados ao consumo de canela são alergias de pele (e.g. urticária e erupção cutânea), desconforto gastrointestinal, irritações na mucosa oral, dores de cabeça, alterações no ciclo menstrual e reações de hipersensibilidade. As alergias de pele foram reportadas com uma suplementação de um grama ao dia por 90 dias. Porém, a suplementação com canela é bem tolerada em doses de até seis gramas ao dia, sendo que os eventos adversos

são de caráter individual e autolimitados ao uso (JAMALI *et al*, 2020; HAJIMONFAREDNEJAD *et al*, 2019).

A utilização de óleos derivados da canela está associada a eventos adversos como náuseas, queimaduras de primeiro e segundo grau, e dores abdominais, associado à grande concentração de bioativos presentes no óleo essencial (DUGOUA *et al*, 2007). Além disso, altas dosagens utilizadas para efeitos terapêuticos podem vir acompanhadas de eventos adversos consideráveis, e devido a isso, seu uso deve ser devidamente orientado e acompanhado (AKILEN *et al*, 2012; DUGOUA *et al*, 2007)

Há um risco potencial da utilização de canelas por grávidas e lactantes devido ao potencial tóxico de alguns compostos presentes na canela, a canela foi citada na relação de plantas que podem trazer riscos na gestação, sendo classificada como abortiva, portanto, é recomendado que seu uso seja evitado por grávidas e lactantes (GORRIL *et al*, 2016).

Em conclusão, evidências apontaram que a suplementação com canela pode contribuir para a redução da resistência à insulina, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial, além de melhora no perfil lipídico e potencial antioxidante, afirmando que a canela pode ser usada como terapia adjuvante para o tratamento eficaz de pessoas com diagnóstico de DM2 e pré-diabetes. A suplementação com canela pode apresentar resultados mais favoráveis quando associados à antidiabéticos com atividade secretagoga (estimulam a secreção de hormônios como a insulina) ou insulina em comparação à sensibilizadores de insulina, visto sua atividade biológica. Além do mais, foi afirmado que a canela apresenta boa tolerabilidade quando coadministrada com agentes antidiabéticos.

Foi apontado maiores benefícios do consumo de extrato aquoso da canela quando comparação com o extrato seco (pó), apresentando maior eficiência na redução da glicemia de jejum, devido a maior concentração de bioativos, e a menor exposição do paciente a constituintes apolares presentes na canela associados a efeitos deletérios como lesões orais e mutagenicidade.

Foi confirmada a segurança do consumo de canela na concentração de até seis gramas ao dia, relatando que o uso de canela em concentrações comumente encontradas em alimentos é bem tolerado, sendo que os eventos adversos são de caráter individual e autolimitados ao uso. Seu uso deve ser devidamente orientado e acompanhado.

O resumo das características dos estudos incluídos para a avaliação da eficácia e efetividade da suplementação com *Cinnamon spp.* (canela) no manejo do DM está exibido no Quadro 2.

QUADRO 2- Características dos estudos incluídos na avaliação do *Cinnamon* spp.

Estudo	Espécie	Participante	Apresentação	Modo de uso	Desfecho
NAMAZI et al. (2019)	<i>Cinnamon</i> spp.	Paciente de 46 a 63 anos com diagnóstico de DM2 sob orientações nutricionais e recomendação de práticas de atividades físicas	Pó e extrato aquoso	De 1 a 6 gramas ao dia (Pó) De 0.12 a 0.5 gramas ao dia (Extrato aquoso) De 40 a 120 dias	↓ Glicemia de Jejum ↓ Glicose sérica
JAMALI et al. (2020)	<i>Cinnamon</i> spp.	Pacientes de 50 a 70 anos com diagnóstico de DM2	Cápsulas e pó	De 1 a 4,5 gramas ao dia. De 2 a 3 meses	↓ Pressão arterial sistólica e diastólica ↓ Glicemia de Jejum ↓ Glicemia Pós-prandial ↓ Triglicerídios séricos ↓ Colesterol total
AKILEN et al. (2012)	<i>Cinnamomum cassia</i>	Pacientes de 50 a 70 anos com diagnóstico de DM2 em utilização de outros antidiabéticos orais	Cápsulas e extrato aquoso	De 1 a 6 gramas ao dia. De 40 dias a 4 meses.	↓ Glicemia de Jejum ↓ Hemoglobina glicada
DAVIS; YOKOYA MA. (2011)	<i>Cinnamomum cassia</i>	Pacientes acima de 40 anos com diagnóstico de DM2 ou pré-diabetes, em uso ou não de antidiabéticos orais.	Pó, extrato aquoso (cápsulas)	De 250 mg a 6 g ao dia. De 4 a 16 semanas. Administração concomitante às refeições.	↓ Glicemia de Jejum ↑ biomarcadores antioxidantes
DUGOUA et al. (2007)	<i>Cinnamomum cassia</i>	Pacientes acima de 60 anos com diagnóstico de DM2.	Cápsulas de pó e extrato aquoso	De 1 a 6 gramas ao dia. De 2 a 3 meses.	↓ Glicemia de Jejum ↑ biomarcadores antioxidantes

HAJIMO NFARED NEJAD et al. (2019)	<i>Cinnamon cassia</i> <i>Cinnamon zeylanicum</i>	Pacientes com Pó, cápsulas, De 456 mg a 6 g ao dia. Jejum e diagnóstico de extrato aquoso De 2 a 3 meses. séricos DM1, ou DM2, ou pacientes obesos com síndrome metabólica ou com pré-diabetes. Um estudo conduziu com dose única	↓ Glicemia de ↓ Triglicerídeos ↓ Colesterol total
DEYNO et al. (2019)	<i>Cinnamon spp.</i>	Pacientes com Pós, cápsulas e De 1 a 6 gramas ao Jejum diagnóstico de tablets dia. ↓ Resistência à DM2 ou pré-diabetes sob De 1 a 3 insulina utilização ou meses. não de agentes antidiabéticos	
ALLEN et al. (2013)	<i>Cinnamon cassia</i> <i>Cinnamon aromaticum</i>	Pacientes Pó, cápsulas, De 120 mg a 6 g ao dia. ↓ Glicemia de e acima de 18 extrato aquoso De 4 a 18 Jejum anos com semanas. ↓ Triglicerídios diagnóstico de Administraç séricos DM2 sob uso ão ↓ LDL ou não de concomitant ↑ HDL agentes e ou não às antidiabéticos refeições	

LDL- Lipoproteína de baixa densidade, HDL- Lipoproteína de alta densidade

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.2.3. *Nigella sativa* (cominho preto)

A *Nigella sativa*, ilustrada na Figura 4, é uma planta herbácea anual, que pode ser encontrada principalmente em países do Oriente Médio e norte da África. Popularmente conhecida como cominho preto, suas sementes são amplamente utilizadas em alimentos como especiaria e condimento. Diferentes formas de *Nigella sativa* como extrato aquoso, óleo e pó têm sido utilizados na medicina tradicional para tratar várias doenças devido suas propriedades terapêuticas antidiabéticas, antioxidantes, anticancerígenas, hipolipidêmicas e propriedades anti-inflamatórias (HASSAN; ŠUDOMOVÁ, 2020).

Os efeitos terapêuticos hipoglicemiantes da *Nigella sativa* são atribuídos principalmente à timoquinona, que é um dos principais compostos bioativos que se descobriu ter um efeito protetor contra o DM. Os demais compostos, nomeadamente timol, timohidroquinona, ditimoquinona, nigellona, alfa-hederina, flavonóides e ácidos graxos também podem ser encontrados nesta planta medicinal e também participam de suas propriedades terapêuticas, sendo que a eficácia das propriedades terapêuticas da *Nigella sativa* está relacionada ao efeito

sinérgico (associação) entre os diferentes compostos presentes nos extratos vegetais. Além disso, a *Nigella sativa* demonstrou não ter efeitos toxicológicos em humanos, além de ser econômica e ter menor incidências de eventos adversos em comparação com medicamentos sintéticos (HASSAN; ŠUDOMOVÁ, 2020; NAMAZI *et al*, 2018).

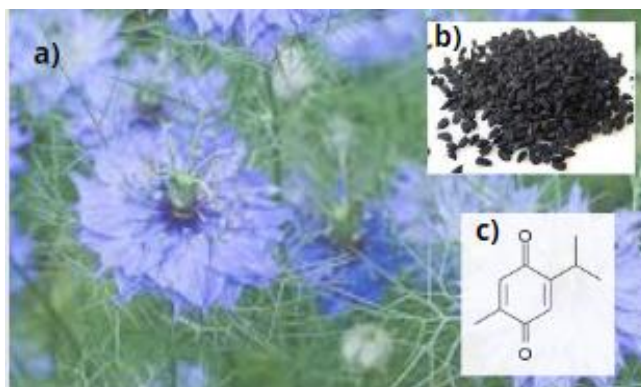


FIGURA 4- Flor de *Nigella sativa* (a), Semente de *Nigella sativa*/ cominho preto (b), Estrutura molecular da timoquinona (c)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Os mecanismos envolvidos aos efeitos terapêuticos da *Nigella sativa* na glicemia sugerem que a atividade antioxidante da timoquinona contribui para redução do estresse oxidativo e manutenção da integridade das células β pancreáticas que levam ao aumento do nível de insulina no sangue, além de ativação dos receptores de insulina e melhora da sensibilidade tecidual à insulina. Além disso, polifenóis e flavonoides presentes na *Nigella sativa* causam produção de óxido nítrico e efeito vasodilatador, bloqueio dos canais de cálcio, e inibição da enzima conversora de angiotensina que levam à redução da pressão arterial (MOHTASHAMI; ENTEZARI, 2016).

Por outro lado, os mecanismos associados aos efeitos terapêuticos de redução de lipídios são atribuídos à sua atividade antioxidante e aumento da excreção de colesterol nas fezes. Além disso, a *Nigella sativa* pode atuar reduzindo a peroxidação lipídica, promovendo a captação de LDL nos hepatócitos por meio da regulação positiva do receptor de LDL e inibição da síntese de colesterol por meio da supressão do gene responsável. O aumento no metabolismo do colesterol pode ser atribuído também, a uma rica fonte de ácidos graxos poli-insaturados (MOHTASHAMI; ENTEZARI, 2016).

Uma revisão sistemática conduzida com estudos clínicos randomizados em pessoas com diagnóstico de DM2 sob uso de antidiabéticos orais, avaliou os efeitos da suplementação com *Nigella sativa* em diferentes formas (e.g., óleos, cápsulas, pós, extrato aquoso) em combinação

com a medicação usual (e.g., antidiabéticos orais e insulina), e sua influência nos parâmetros glicêmicos destes pacientes (HASSAN; ŠUDOMOVÁ, 2020).

Foram avaliados parâmetros bioquímicos como glicemia de jejum, glicemia pós-prandial de duas horas, hemoglobina glicada, níveis de insulina sérica e resistência à insulina. Os achados comprovaram significativa redução na glicemia de jejum, glicemia pós-prandial de duas horas, hemoglobina glicada, e resistência à insulina, além de aumento nas concentrações de insulina sérica quando comparados com grupos controle, ou seja, aqueles que não consumiram produtos à base de *Nigella sativa* (HASSAN; ŠUDOMOVÁ, 2020).

Esta revisão sistemática também revelou que diferentes formas de *Nigella sativa* (e.g. óleos, cápsulas, pós, extrato aquoso), produzem efeitos hipoglicêmicos semelhantes (HASSAN; ŠUDOMOVÁ, 2020).

Algumas limitações são notáveis nesta revisão sistemática e devem ser consideradas. Este estudo incluiu um pequeno número de estudos relevantes. Além disso, todos os estudos incluídos utilizaram diferentes preparações, doses e duração da suplementação, não possibilitando a definição de uma dose ideal e nem tempo de uso adequado para o início do efeito desejado (HASSAN; ŠUDOMOVÁ, 2020).

Os resultados deste estudo sugerem que a suplementação com *Nigella sativa* pode ser usada como adjuvante na terapia com antidiabéticos orais no manejo do DM (HASSAN; ŠUDOMOVÁ, 2020).

Com o objetivo de avaliar a efetividade da suplementação com *Nigella sativa* no manejo do DM2, outro estudo foi conduzido. Uma revisão sistemática seguida de meta-análise, com estudos clínicos randomizados em pessoas acima de 40 anos com diagnóstico de DM2, avaliou parâmetros bioquímicos como glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) quando utilizada a suplementação com *Nigella sativa* (DARYABEYGI-KHOTBEHSARA *et al*, 2017).

Os achados deste estudo, como a melhora da glicemia de jejum, hemoglobina glicada e melhora do perfil lipídico em pessoas com diagnóstico de DM, fornecem fortes evidências para a incorporação de *Nigella sativa* como adjuvante na terapia do DM. Também foi relatada redução significativa nos níveis de colesterol total, LDL e aumento nos níveis de HDL. Não foram observadas alterações significativas no controle de triglicerídeos, uma vez que a grande heterogeneidade do estudo apontou desfechos conflitantes (DARYABEYGI-KHOTBEHSARA *et al*, 2017).

Algumas evidências apontaram que a suplementação com óleo de *Nigella sativa* é mais efetiva na redução de triglicerídeos, enquanto que a suplementação com pó de *Nigella sativa* pode induzir a aumento sensível nos níveis de triglicerídeos. Estes resultados podem ser justificados pela diferença na composição e concentração de bioativos presentes nas duas formas (DARYABEYGI-KHOTBEHSARA *et al*, 2017).

Não foram relatados eventos adversos significativos relacionados a suplementação com *Nigella sativa*, apenas desconforto gastrointestinal (DARYABEYGI-KHOTBEHSARA *et al*, 2017).

Algumas limitações deste estudo estão relacionadas a pequena amostra coletiva da análise, embora suficiente para detectar resultados significativos. Os ensaios apresentaram grande heterogeneidade, variando dosagem utilizada, período de intervenção, e formas diferentes utilizadas como óleo e pó. Outra limitação está relacionada à curta duração de algumas intervenções, que podem resultar em viés para avaliar os efeitos da *Nigella sativa* na redução da hemoglobina glicada (DARYABEYGI-KHOTBEHSARA *et al*, 2017).

Outra revisão sistemática avaliou os efeitos metabólicos da suplementação com *Nigella sativa* em pessoas de 18 a 60 anos com diagnóstico de DM sob utilização de antidiabéticos orais (HESHMATI; NAMAZI, 2015).

Neste estudo foi indicado que a suplementação com *Nigella sativa* na dosagem de uma grama ao dia aumenta a concentração de HDL após três meses de uso. Duas a três gramas ao dia de *Nigella sativa* reduziu significativamente níveis de colesterol total, triglicerídeos, e LDL além de reduzir glicemia de jejum, glicemia pós-prandial de duas horas, hemoglobina glicada e resistência à insulina após três meses de uso, sendo que dosagens superiores a três gramas ao dia não apresentaram superioridade significativa nos parâmetros bioquímicos (HESHMATI; NAMAZI, 2015).

Na revisão sistemática conduzida por Mahmoodi e Mohammadizadeh em 2020, foi avaliado a magnitude dos efeitos da *Nigella sativa* no manejo do DM e suas complicações em avaliações clínicas de pessoas com diagnóstico de DM. Assim como os demais estudos citados acima, os resultados encontrados foram de melhora da glicemia de jejum, hemoglobina glicada e melhora do perfil lipídico com redução significativa nos níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL (lipoproteína de baixa densidade) e aumento nos níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade), além disso, foi relatado redução de biomarcadores inflamatórios, aumento de enzimas antioxidantes e redução nos níveis de radicais livres. Também foi encontrado redução significativa da pressão sistólica e diastólica e melhora na

filtração glomerular, redução da creatinina, uréia e proteínas totais em 24 horas, sendo um ótimo adjuvante para nefropatia diabética (MAHMOODI; MOHAMMADIZADEH, 2020).

Os achados do presente estudo apontaram que os efeitos benéficos das preparações de *Nigella sativa* dependem das formas utilizadas (e.g. pós, óleos, extrato aquoso), dosagem e concentração de princípios ativos e duração da intervenção. Foi confirmado que a melhor dosagem para melhorar os índices glicêmicos e os perfis lipídicos e lipoproteicos são duas gramas diárias de *Nigella sativa* em pó por pelo menos 12 semanas (MAHMOODI; MOHAMMADIZADEH, 2020).

No mesmo âmbito, também foi realizada uma revisão sistemática com estudos clínicos randomizados que avaliou os efeitos da suplementação de *Nigella sativa* no perfil lipídico, controle glicêmico, pressão arterial (PA) e alguns índices antropométricos (MOHTASHAMI; ENTEZARI, 2016).

Foi relatada redução significativa nos níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL e aumento nos níveis de HDL. Além disso, melhora da glicemia de jejum, hemoglobina glicada, melhora da glicemia pós-prandial de duas horas, redução da resistência à insulina e aumento dos níveis séricos de insulina. Foi observado também redução dos níveis de biomarcadores pró-inflamatórios, e radicais livres e aumento de enzimas antioxidantes (MOHTASHAMI; ENTEZARI, 2016).

Este estudo demonstrou que a suplementação com *Nigella sativa* em diferentes doses e duração pode alterar vários parâmetros clínicos e bioquímicos, e que o efeito desta suplementação é mais pronunciado nos níveis de colesterol total, LDL, glicemia de jejum e hemoglobina glicada do que em triglicerídeos, HDL, pressão arterial, peso e circunferência abdominal (MOHTASHAMI; ENTEZARI, 2016).

Portanto, sugere-se que o consumo de *Nigella sativa* seja considerada como um bom adjuvante ao tratamento para muitas doenças, especialmente distúrbios metabólicos. O único evento adverso relatado foi náusea leve sob utilização de óleo a 5mL ao dia. (MOHTASHAMI; ENTEZARI, 2016). No entanto, mais estudos são necessários para avaliar os efeitos da suplementação com *Nigella sativa* a longo prazo.

Em conclusão, evidências apontaram que a suplementação com *Nigella sativa* pode contribuir para a melhora da glicemia de jejum e hemoglobina glicada, além de melhora no perfil lipídico e potencial antioxidante apresentando redução de biomarcadores inflamatórios, aumento de enzimas antioxidantes e redução nos níveis de radicais livres. Também foi encontrado redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica e melhora na filtração

glomerular, redução da creatinina, uréia e proteínas totais em 24 horas, sendo um ótimo adjuvante no manejo do DM e da nefropatia diabética.

Foi apontado que a melhor dosagem para melhorar os índices glicêmicos e os perfis lipídicos e lipoproteicos (e.g, HDL, LDL) varia de uma a três gramas diárias de *Nigella sativa* em pó (cápsulas) por pelo menos 3 meses, sendo que dosagens superiores a três gramas ao dia não apresentaram superioridade significativa nos parâmetros bioquímicos. Não foram relatados eventos adversos significativos associados à suplementação com *Nigella sativa*, porém mais estudos são necessários para avaliar efeitos da utilização a longo prazo de produtos derivados da *Nigella sativa*.

O resumo das características dos estudos incluídos para a avaliação da eficácia e efetividade da suplementação com *Nigella sativa* no manejo do DM estão exibidos no Quadro 3.

QUADRO 3- Características dos estudos incluídos na avaliação da *Nigella sativa*.

Estudo (ano)	Participante	Apresentação	Modo de uso	Desfecho
HASSAN, S. T. S.; ŠUDOMOV Á, M. (2020)	Pacientes com diagnóstico de DM2 em uso de antidiabéticos orais.	Óleo, cápsula, pó e chá (extrato aquoso)	Óleos: 0.7g a 3g, ou 5 mL ao dia. Cápsulas: 1 a 3g ao dia. Pós e Chás: 2 a 5g ao dia. 4 semanas a 1 ano	↓ Glicemia de Jejum ↓ Glicemia pós prandial de 2h ↓ HbA1c ↓ Resistência à insulina ↑ Insulina sérica
DARYABE YGI-KHOTBEHS ARA, R. et al. (2017)	Pacientes acima de 40 anos com diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	Pó e óleo	Pó: De 0,5 a 2 g ao dia Óleo: De 1 a 5 mL ao dia. De 2 a 12 meses.	↓ Glicemia de Jejum ↓ HbA1c ↓ Colesterol total ↓ LDL ↑ HDL
HESHMATI, J.; NAMAZI, N. (2015)	Pacientes de 18 a 60 anos com diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> sob utilização de antidiabéticos orais.	Pó e extrato aquoso	De 600mg a 2,5g ao dia. De 2 a 3 meses.	↓ Glicemia de Jejum ↓ Glicemia pós prandial de 2h ↓ HbA1c ↓ Resistência à insulina ↑ Insulina sérica ↓ Colesterol total ↓ Triglicerídeos ↓ LDL

 ↑ HDL

MAHMOOD I, M. R.; MOHAMMADIZADEH, M. (2020)	Pacientes com diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	Pó, óleo e extrato aquoso	De 0,7 a 3 g ao dia De 1 a 5 mL ao dia De 2 a 6 meses	↓ Glicemia de Jejum ↓ Glicemia pós prandial de 2h ↓ HbA1c ↓ Resistência à insulina ↑ Insulina sérica ↓ Colesterol total ↓ Triglicerídeos ↓ LDL ↑ HDL ↓ Mediadores pró-inflamatórios ↑ Enzimas antioxidantes ↓ Radicais livres
MOHTASHAMI, A.; ENTEZARI, M. H. (2016)	Pacientes de 18 a 65 anos com diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 ou síndrome metabólica	Óleo, pó, extrato aquoso	Pó e extrato aquoso: de 200mg a 5g ao dia Óleo: de 1 a 5 mL ao dia De 2 semanas a 6 meses.	↓ Glicemia de Jejum ↓ Glicemia pós prandial de 2h ↓ HbA1c ↓ Resistência à insulina ↑ Insulina sérica ↓ Colesterol total ↓ Triglicerídeos ↓ LDL ↑ HDL ↓ Estresse oxidativo ↑ Função das células beta pancreáticas

HbA1c- Hemoglobina glicada; LDL- Lipoproteína de baixa densidade “colesterol ruim”; HDL- Lipoproteína de alta densidade “colesterol bom”.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.2.4. *Panax sp. e Withania somnifera* (ginseng)

O ginseng, ilustrado na Figura 5, é uma das ervas mais populares e mais vendidas como medicamento em todo o mundo, principalmente utilizado pela medicina tradicional chinesa, é indicado para o manejo de várias doenças, como DM, câncer, doenças cardíacas, fadiga, reforço imunológico, disfunção erétil e pressão arterial (GUI *et al.* 2016; CHOI *et al.* 2013).

Comercialmente, existem 11 espécies disponíveis de ginseng, no entanto, o ginseng asiático (*Panax ginseng*) e o ginseng americano (*Panax quinquefolius* L.) são as duas espécies mais consumidas (GUI *et al.* 2016).

O ginseng pode ser classificado em três tipos, dependendo de como é processado. O ginseng fresco (colhido com menos de quatro anos), ginseng branco (colhido com quatro a seis anos de idade e seco após descascar), e ginseng vermelho (colhido aos 6 anos, cozido no vapor e seco). O ginseng vermelho não é descascado antes de ser cozido e durante o processo de vaporização o amido de ginseng é gelatinizado, causando um aumento no teor de saponinas, que são considerados antioxidantes poderosos que protegem as células contra os radicais livres (CHOI *et al.* 2013)

A atividade farmacológica do ginseng tem sido atribuída a um grupo de saponinas, os β -glicosídeos triterpeno, conhecidos como ginsenosídeos ou panaxósidos, porém outros compostos encontrados também contribuem para o efeito terapêutico do ginseng, como poliacetileno, ácido polissacarídeo, compostos aromáticos antioxidante, e peptídeos ácidos semelhantes à insulina. Geralmente, extratos das raízes de *Panax ginseng* contém potentes ginsenosídeos que podem estabilizar a homeostase glicêmica em pacientes com DM2, no entanto, as bagas e folhas de ginseng também possuem propriedades hipoglicêmicas. A quantidade de tipos de ginsenosídeos encontrados em *Panax ginseng* é substancialmente maior do que a quantidade de tipos de ginsenosídeos encontrados em *Panax quinquefolium*, demonstrando a variabilidade na concentração de compostos bioativos entre espécies (GUI *et al.* 2016; SHISHTAR *et al.* 2014; LEE; SON, 2011).

A *Withania somnifera*, também conhecida como ginseng indiano, é considerado um suplemento alimentar e possui as mesmas propriedades terapêuticas da espécie *Panax* spp, porém, com maior potencial antioxidante, visto sua diferença em composição de ativos, quando comparados com as espécies *Panax* spp., e sua atividade farmacológica está associada a compostos como sitoindosides (potencial antioxidante) (DURG; BAVAGE; SHIVARAM, 2020).

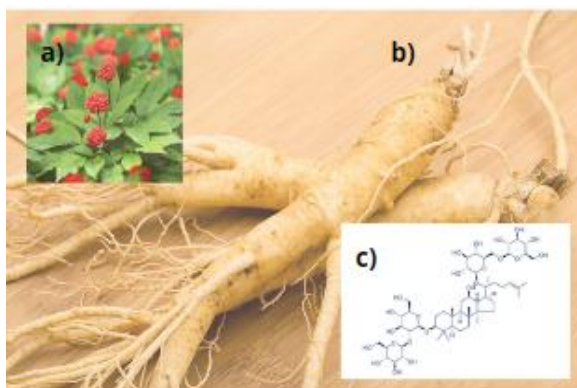


FIGURA 5- Flor da espécie *Panax ginseng* (a), Raízes de *Panax ginseng* (b), Estrutura molecular ginsenoside Rb1 (c)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Com base em estudos *in vitro* e *in vivo*, os possíveis mecanismos para os efeitos cardiovascular e hipoglicêmico do ginseng incluem aumento da liberação de óxido nítrico (efeito vasodilatador); potencial antioxidante; auxiliam na regulação de receptores de acetilcolina (promove vasodilatação, redução da frequência cardíaca e promove contração muscular), receptores de glicocorticoides e receptores ativados por peroxissomos proliferadores (regulam a homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e inflamação), e possuem o potencial de bloquear a absorção de carboidratos a nível intestinal. Além disso, a suplementação com ginseng pode auxiliar na redução no nível de glicose plasmática, modulando a produção e secreção de insulina, reduzindo a resistência à insulina, desempenhando papel protetivo sobre as células β pancreáticas e inibindo a peroxidação lipídica (degradação oxidativa de lipídios) (BUETTNER *et al.* 2006; KIM *et al.* 2011).

Foi conduzida uma revisão sistemática seguida de meta-análise com ensaios clínicos randomizados, que avaliou os efeitos glicêmicos do *Panax* spp. em pessoas de 40 a 80 anos, saudáveis ou com diagnóstico de DM. Neste estudo foi avaliado o efeito da suplementação oral com ginseng, e seu efeito em pelo menos um dos quatro parâmetros de controle glicêmico como glicemia em jejum (FBG), insulina plasmática em jejum (FPI), hemoglobina glicada (HbA1c) e avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) (SHISHTAR *et al.* 2014).

As espécies mais encontradas foram *Panax ginseng* e *Panax quinquefolius* e os estudos foram conduzidos com grupos controles (SHISHTAR *et al.*, 2014)

Nesta revisão sistemática seguida por meta-análise, foi demonstrada que a suplementação oral com ginseng reduziu significativamente os níveis de glicemia de jejum após um mês de utilização, em pessoas saudáveis ou com diagnóstico de DM. Porém, quando comparados, os resultados observados são mais expressivos em pessoas com diagnóstico de

DM do que em pessoas saudáveis, apoiando o fato de que a suplementação com ginseng pode gerar um maior benefício em indivíduos com níveis mais elevados de glicemia de jejum. Foi observada também, certa ação sobre os níveis de hemoglobina glicada, porém as alterações não foram significativas e requerem cuidado na interpretação dos resultados. Não foi encontrado nenhum efeito significativo quanto aos níveis de insulina plasmática e nem melhora no quadro de resistência à insulina (SHISHTAR *et al*, 2014)

Porém, este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas, em primeiro lugar, não foi possível avaliar o efeito dose-resposta devido à heterogeneidade nas preparações de ginseng administradas (e.g., raiz inteira/radiculas, gêneros diferentes da espécie *Panax* spp.). Em segundo lugar, foi identificada alta heterogeneidade nas concentrações de ginsenosídeos presentes nas formulações devido à má padronização das mesmas e variação na concentração de ginsenosídeos entre as espécies utilizadas. Outro fator que pode ter interferido nos resultados encontrados, é que a maioria dos pacientes possuíam a glicemia controlada, e por fim, o período de intervenção de alguns estudos incluídos nesta revisão sistemática foram pequenos, não possibilitando uma avaliação adequada de alguns parâmetros, como a hemoglobina glicada. Portanto, foi sugerido que, para fornecer estimativas mais precisas sobre efeitos a longo prazo do ginseng são necessários mais estudos (SHISHTAR *et al*, 2014).

Neste mesmo cenário, outra revisão sistemática seguida de meta-análise foi conduzida com o intuito de avaliar o efeito do ginseng ou do ginsenosídeo como adjuvante terapêutico para melhoria da homeostase da glicose e sensibilidade à insulina em pessoas acima de 50 anos, com diagnóstico de DM2, ou com tolerância à glicose diminuída, sob utilização ou não de antidiabéticos orais, que apresentavam alto risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares (GUI *et al*, 2016).

No presente estudo foi demonstrada a eficácia da suplementação com ginseng no aumento dos níveis de insulina pós-prandial, redução da resistência à insulina, triglicerídeos, colesterol total e LDL, sem efeito sobre a hemoglobina glicada ou HDL (GUI *et al*, 2016).

Foi apontado também que, embora a suplementação com ginseng seja eficaz na redução da glicemia de jejum, mostrou-se ineficaz em pessoas em tratamento com insulina ou em uso oral de agentes hipoglicemiantes, isso devido ao mascaramento do efeito do ginseng por medicamentos antidiabéticos. Nenhum evento adverso grave foi relatado (GUI *et al*, 2016).

Algumas limitações deste estudo estão associadas à grande heterogeneidade de formulações, dose e a duração do tratamento, bem como métodos de extração dos compostos bioativos, parte da planta utilizada, espécies de ginseng, além variação nas características dos pacientes avaliados (e.g. idade, gênero), afetando assim a avaliação da eficácia dos produtos à

base ginseng no controle glicêmico e lipídico. Os dados extraídos em relação a diminuição da hemoglobina glicada apresentaram inconsistência, o que pode ser atribuído ao curto período do tratamento, sendo necessário pelo menos três meses de intervenção para a avaliação adequada deste parâmetro. Por fim, a medicina tradicional chinesa recomenda a dose de três gramas ao dia como segura e eficaz (GUI *et al*, 2016).

Em contrapartida, considerando que o uso de ginseng é comum em indivíduos que apresentam fatores de risco cardiovascular, como pessoas com hipertensão arterial, hipercolesterolemia e DM, e a segurança e eficácia quanto ao uso de ginseng por essa população não é claramente definida, foi conduzida uma revisão sistemática para avaliar os efeitos da suplementação com ginseng nas principais morbidades que apresentam riscos cardiovasculares, assim como fatores de risco relacionados a pressão arterial e risco de hipoglicemia (BUETTNER *et al*, 2006).

Neste estudo, apesar de relatar redução da glicemia de jejum, devido suas limitações como curta duração das intervenções, baixa qualidade dos estudos incluídos, grande heterogeneidade nas características clínicas dos pacientes (e.g., pessoas diagnosticadas com hipertensão arterial, DM, portadores de doenças coronarianas e pacientes saudáveis) e nas formulações (e.g. dosagem, período de intervenção e concentração de ginsenoides), assim como, falha em relatar terapias não medicamentosas (e.g., prescrição de dietas e prática de exercícios físicos), não foi possível avaliar adequadamente os efeitos da suplementação com ginseng, apresentando resultados inconclusivos (BUETTNER *et al*, 2006).

Em outra revisão sistemática, foi avaliada que uma única dose de três gramas de *Panax ginseng* reduziu significativamente a concentração de glicose plasmática. Isso pode indicar que a suplementação com ginseng pode ajudar a diminuir a glicose circulante. Mas foi apontado que os dados devem ser interpretados com cautela devido à grande heterogeneidade dos estudos incluídos e ao pequeno volume amostral utilizado, sugerindo que novos estudos precisam ser realizados para apoiar o uso seguro e eficaz (SHERGIS *et al*, 2013)

Uma revisão sistemática seguida de meta-análise avaliou os efeitos da suplementação com *Withania somnifera* (ginseng indiano) no manejo do DM. Porém, os dados clínicos obtidos foram limitados, sendo apenas cinco estudos incluídos e os resultados obtidos não foram significativos para os parâmetros analisados. A população com diagnóstico de DM incluída possuía grande heterogeneidade clínica (e.g., comorbidades como hiperglicemia leve, hipercolesterolemia e esquizofrenia), além de que alguns grupos estavam recebendo regime de dose fixa de metformina (500 mg) com glimepirida (1 mg), podendo interferir nos resultados analisados. Com isso, concluiu-se que os dados clínicos obtidos são muito limitados para

fornecer evidências suficientemente robustas dos benefícios de *W. somnifera* para recomendar seu uso no manejo do DM (DURG; BAVAGE; SHIVARAM, 2020).

Por fim, foi realizada uma outra abordagem, em uma revisão sistemática seguida de meta-análise, que avaliou os efeitos da suplementação com *Panax notoginseng* em pessoas acima de 40 anos com doença renal diabética. Como tratamento adjuvante, o *Panax notoginseng* pode diminuir a albuminúria (presença de albumina na urina), proteinúria (presença de proteínas na urina) e níveis de creatinina que podem ser indicativos de distúrbios renais, além de triglicerídeos, e LDL em pacientes com doença renal diabética, comparado com o grupo apenas sob uso da terapia convencional. Além disso, o *Panax notoginseng* pode aumentar os níveis de HDL quando combinado com alguns medicamentos convencionais (TANG *et al*, 2020)

Este estudo demonstrou que o *Panax notoginseng* pode ser aplicado como adjuvante no tratamento para doença renal diabética para alcançar melhores resultados renais sem heterogeneidade. *Panax notoginseng* combinado com agentes antidiabéticos causou redução moderada a curto prazo da albuminúria ou proteinúria em comparação com o uso exclusivo de agentes antidiabéticos (TANG *et al*, 2020)

Em suma, o uso de *Panax notoginseng* em combinação com a terapia convencional mostrou-se promissor para a melhora da função renal, no entanto, devido às limitações deste estudo como a falta de estudos de alta qualidade, a falta de critérios diagnósticos para a avaliação do grau da doença renal diabética nos pacientes avaliados, pequeno volume amostral e curto período de intervenção, é necessário cautela para extrapolar os resultados, afirmando que outros estudos são necessários para fornecer evidências de alta qualidade (TANG *et al*, 2020)

Foram relatados eventos adversos relacionados ao uso de produtos à base de ginseng como desconforto gastrointestinal, náusea, vômito, diarreia, aumento da pressão sanguínea, taquicardia, dores de cabeça, visão turva, irritabilidade e hipoglicemia em pacientes que faziam uso de sulfoniluréias (e.g. glipizida, glibenclamida e glimepirida) e gliclazida (BUETTNER *et al*, 2006; KIM *et al*, 2011; LEE; SON, 2011)

O ginseng está associado a algumas interações medicamentosas como quando associado a ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, e anti-inflamatórios não esteroidais como ibuprofeno e naproxeno, pode reduzir a ação anticoagulante da varfarina e aumentar o risco de sangramentos. Quando utilizado com antidepressivos inibidores da MAO (e.g isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, selegilina e tranilcipromina) pode desencadear tremores, insônias e cefaleias, podendo alterar a pressão sanguínea ou a efetividade de medicamentos cardíacos,

incluindo bloqueadores de canais de cálcio (e.g., nifedipina, anlodipina, nicardipina, felodipina, verapamil e diltiazem) (NICOLETTI *et al*, 2007).

O uso simultâneo de produtos à base de ginseng e estrogênios, medicamentos a base do hormônio feminino estrógeno, podem provocar eventos adversos, decorrentes do aumento da atividade estrogênica (atividade do hormônio estrógeno no organismo), como mastalgia (dor nas mamas) e sangramentos menstruais excessivos. É recomendado que mulheres grávidas ou em fase de amamentação não utilize produtos à base de ginseng (ALEXANDRE *et al*, 2008; NICOLETTI *et al*, 2007).

Além disso, o uso concomitante de agentes hipoglicemiantes (e.g antidiabéticos orais, insulina) e produtos à base de ginseng, pode resultar em episódios de hipoglicemia, bem como reduzir a glicemia pós-prandial em indivíduos saudáveis (ALEXANDRE *et al*, 2008).

Devido aos potenciais eventos adversos e interações medicamentosas relacionadas ao uso de produtos à base de ginseng, seu uso deve ser devidamente orientado e acompanhado.

Em conclusão, evidências demonstram que a suplementação oral com ginseng pode auxiliar na redução dos níveis glicêmicos, diminuir a albuminúria e níveis de creatinina, podendo ser utilizado como adjuvante ao tratamento de doença renal diabética, além contribuir para a melhora do perfil lipídico.

A medicina tradicional chinesa recomenda a dose de três gramas ao dia como segura e eficaz, e estudos apontam que é possível observar os efeitos benéficos da suplementação com ginseng após um mês de uso, com melhores resultados em pessoas com diagnóstico de DM do que em pessoas saudáveis.

Foi apontado também que, embora a suplementação com ginseng seja eficaz na redução da glicemia de jejum, mostrou-se ineficaz em pessoas em tratamento com agentes hipoglicemiantes, isso devido ao mascaramento do efeito do ginseng por medicamentos antidiabéticos e devido aos potenciais eventos adversos e interações medicamentosas relacionadas ao uso de produtos à base de ginseng, seu uso deve ser devidamente orientado e acompanhado.

Por fim, com a avaliação de evidências clínicas referentes aos benefícios associados ao uso de ginseng no manejo do DM é possível pontuar muitas limitações como a insuficiência quantitativa de análises clínicas, grande heterogeneidade dos estudos (e.g. qualidade da evidência, tamanho amostral, características clínicas dos pacientes avaliados, variedade de espécies, dose, e duração das intervenções), o que acarreta em informações conflitantes que impossibilitam a determinação de uma dose ideal e período de uso adequado para o uso seguro e eficaz do ginseng no manejo do DM. Com isso, concluiu-se que os dados clínicos obtidos são

muito limitados para fornecer evidências suficientemente robustas dos benefícios para recomendar seu uso no manejo do DM.

O resumo das características dos estudos incluídos para a avaliação da eficácia e efetividade da suplementação com *Panax* spp. e *Withania somnifera* no manejo do DM está exibido no Quadro 4.

QUADRO 4- Características dos estudos incluídos na avaliação do Ginseng.

Estudo (ano)	Espécie	Participante	Apresentação	Modo de uso	Desfecho
SHISHTA R, E. <i>et al.</i> (2014)	<i>Panax</i> spp. (Ginseng vermelho)	Pacientes de 40 a 80 anos, com diagnóstico de diabetes tipos 1 ou 2, pacientes com diagnóstico de pré-diabetes e pacientes saudáveis	Cápsulas	De 100mg a 20g ao dia De 1 a 6 meses	↓ Glicemia de Jejum ↓ HbA1c
GUI, Q. F. <i>et al.</i> (2016)	<i>Panax</i> spp. (Ginseng vermelho)	Pacientes acima de 50 anos, com diagnóstico de diabetes tipo 2, ou com tolerância à glicose diminuída, sob utilização ou não de antidiabéticos orais, que apresentam alto risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares.	Extratos, cápsulas, tabletes	pós, De 0,96 a 13,5 g ao dia De 1 a 5 meses	↑ Insulina pós-prandial ↓ Glicemia de jejum ↓ Resistência à insulina ↓ Colesterol total ↓ Triglicerídeos ↓ LDL
BUETTNER, C. <i>et al.</i> (2006)	<i>Panax</i> spp.	Pacientes de 30 a 70 anos com diagnóstico de hipertensão ou doenças coronarianas, ou diabetes tipo 2, ou saudáveis.	NR	De 40 mg a 9 g ao dia De 2 a 3 meses. Testes de dose única (TTG)	↓ Glicemia de jejum

GLORIA Y. YEH MPH, M. D. et al. (2003)	<i>Panax ginseng</i> e <i>Panax quinquefolius</i>	Pacientes acima de 50 anos com diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> , sob uso de antidiabéticos orais ou não com orientação de dieta.	Tabletes cápsulas	e De 100 mg a 9 g ao dia Por aproximadamente 8 semanas. Testes de dose única (TTG)	↓ Glicemia de jejum ↓ HbA1c ↓ Glicemia pós-prandial
KIM, S. et al. (2011).	<i>Panax ginseng</i> (Ginseng vermelho)	Pacientes de 18 a 68 anos, com diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> , ou pacientes com valores alterados de glicemia de jejum	Cápsulas	De 780 mg a 6g ao dia De 3 dias a 34 semanas Testes de dose única (TTG)	↓ Perfil glicêmico
LEE, N. H.; SON, C. G. (2011)	<i>Panax ginseng</i> e <i>Panax quinquefolius</i> (Ginseng vermelho)	Pacientes de 18 a 66 anos com diagnóstico de diabetes, sob utilização de antidiabéticos orais	Cápsulas e extrato aquoso	De 3 a 9 g ao dia Doses únicas ou até 12 semanas de utilização.	Melhora da glicose plasmática e regulação dos níveis de insulina.
CHOI, J. et al. (2013)	<i>Panax ginseng</i> (Ginseng vermelho)	Pacientes acima de 40 anos com diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> , ou síndrome metabólica, ou obesos.	Cápsulas	De 780 mg a 6g ao dia De 8 a 24 semanas	Não apresentou evidências de superioridade terapêutica no manejo do diabetes.
SHERGIS, J. L. et al. (2013)	<i>Panax ginseng</i> (Ginseng vermelho)	Pacientes de 18 a 65 anos com diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> não insulino dependente	Cápsulas comprimido (Gerimax)	e De 100 mg a 2,2 g ao dia De 4 a 8 semanas	↓ Perfil glicêmico
DURG, S.; BAVAGE, S.; SHIVARAM, S. B. (2020)	<i>Withania somnifera</i>	Pacientes acima de 18 anos com hiperglicemia e hipercolesterolemia ou esquizofrenia, ou síndrome metabólica, ou DM2 ou pré diabetes ou complicações	Cápsulas, extrato seco e extrato aquoso	De 250 a 500mg ao dia De 1 a 3 meses	↓ Glicemia de jejum ↓ HbA1c ↑ Insulina sérica ↓ Resistência à insulina Melhora perfil lipídico ↓ Espécies reativas a oxigênio

		renais ou disfunção endotelial		↓Perfil inflamatório
TANG, X. et al. (2020)	<i>Panax notoginse ng</i>	Pacientes acima de 40 anos com diagnóstico de doença renal diabética	Cápsulas e NR tablets (alguns estudos avaliaram uso parenteral)	↓Albuminúria ↓Proteinúria ↓Creatinina sérica ↓Glicose pós- prandial (associado a Alprostadil) ↓Triglicerídeos ↓LDL ↑HDL ↓Perfil inflamatório

HbA1c- Hemoglobina glicada; LDL- Lipoproteína de baixa densidade “colesterol ruim”; HDL- Lipoproteína de alta densidade “colesterol bom”, TTG- teste de tolerância à glicose, NR - Não relatado.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.2.5. *Camellia sinensis* (Chá verde)

O chá obtido da planta *Camellia sinensis*, ilustrado na Figura 6, é consumido em diferentes partes do mundo, e estima-se que são produzidas 2,5 milhões de toneladas de folhas de chá verde em todo o mundo a cada ano (WANG *et al*, 2014).

Dependendo do processo de tratamento das folhas, o chá de *Camellia sinensis* pode ser classificado em quatro tipos: chá verde (sem oxidação), chá oolong (oxidação parcial), chá preto (oxidação completa) e chá branco (sem oxidação, sem clorofila), fato este que indica presença de variabilidade nas concentrações de compostos bioativos entre os diferentes processos fermentativos. (LIU *et al*, 2014; WANG *et al*, 2014)

O chá verde é produzido em processo não fermentado e é rico em polifenóis, sendo que os efeitos promotores da saúde do chá verde são atribuídos principalmente às catequinas, em especial à epigallocatequina galato (EGCG), que pertencem a uma família de compostos conhecidos como polifenóis e semelhantes a flavonóides (LIU *et al*, 2014; WANG *et al*, 2014). Além das catequinas, o chá verde também possui em sua composição flavonas, flavonóides, ácidos fenólicos, aminoácidos (teanina), cafeína, teofilina e teobromina, que também auxiliam em seu efeito benéfico (SERBAN *et al*, 2015).

O chá verde tem sido considerado por muito tempo devido suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anticancerígenas, além disso, o chá verde pode ter efeitos preventivos contra doenças cardiovasculares, obesidade e dislipidemia (WANG *et al*, 2014).

Nos últimos anos, um crescente número de evidências sugere que o consumo de chá verde pode auxiliar na modulação da homeostase da glicose no sangue, reduzindo a glicose plasmática e o nível de hemoglobina glicada além de melhorar a tolerância oral à glicose, podendo contribuir para a prevenção do desenvolvimento de DM2 (WANG *et al*, 2014).

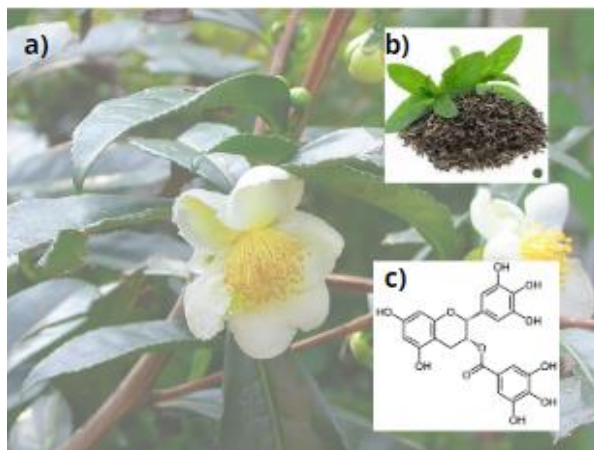


FIGURA 6-Flor de *Camellia sinensis* (a); Folhas íntegras e secas de *Camellia sinensis* (b); estrutura molecular da epigalocatequina galato (EGCG) (c)
Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

O efeito benéfico associado ao chá verde no metabolismo da glicose pode estar associado a vários mecanismos, incluindo a inibição da captação de glicose intestinal; inibição da produção hepática de glicose, promovendo efeito protetor sobre as células β pancreáticas, aumentando a sensibilidade à insulina, e melhorando a absorção de glicose no músculo esquelético (WANG *et al*, 2014).

Foi conduzida uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) para avaliar quantitativamente o efeito do chá verde no controle da glicemia e sensibilidade à insulina (LIU *et al*, 2014).

Os estudos incluídos nesta meta-análises foram conduzidos em adultos (18 a 80 anos) com sobrepeso ou obesidade, pessoas com diagnóstico de DM2, indivíduos saudáveis e indivíduos com fatores de risco metabólicos (e.g., concentração elevada de glicose em jejum, sobrepeso), com as variáveis de utilização de antidiabéticos orais, orientação dietética (dieta) e prática de exercícios físicos. A duração dos estudos variou de duas semanas a seis meses (LIU *et al*, 2014).

Os resultados encontrados indicaram efeito benéfico do consumo de chá verde na redução das concentrações de glicose em jejum, hemoglobina glicada e redução das concentrações de insulina em jejum. A presente meta-análise apontou que o chá verde apresenta melhor efeito sobre o controle da glicemia em indivíduos com risco de síndrome metabólica

quando comparado a indivíduos saudáveis, e os benefícios do chá verde sob o controle glicêmico é melhor avaliado quando retirada a cafeína do chá verde, que pode ser um fator de confusão e mascaramento dos resultados (LIU *et al*, 2014).

As reduções significativas nas concentrações de glicose em jejum foram observadas tanto no consumo de chá verde por longos períodos quanto em curtos períodos (LIU *et al*, 2014).

Estudos sugerem relação do consumo de catequinas com o efeito hipoglicemiante, sendo que o consumo de mais de quatro xícaras de chá verde, ou a ingestão de concentrações superiores a 457 mg/dia de catequinas, podem contribuir para a redução de até 20% o risco de se desenvolver DM2 (LIU *et al*, 2014).

Porém, considerando as limitações deste estudo como, pequeno volume amostral, e curto período de intervenção, além de dificuldade em estabelecer uma relação dose-resposta ao consumo de chá verde, torna-se difícil determinar a dose ideal para um programa dietético como parte de uma política de saúde que visa melhorar a saúde de pessoas com diagnóstico de DM (LIU *et al*, 2014).

Outra revisão sistemática seguida de meta-análise foi conduzida com ensaios clínicos randomizados em pessoas acima de 18 anos, com sobrepeso, síndrome metabólica ou níveis anormais de glicose plasmática, a fim de avaliar relação entre o consumo de chá verde ou extrato de chá verde e a melhora da sensibilidade à insulina além de seu potencial em modular favoravelmente a homeostase da glicose no sangue em populações com risco de DM2 comparado a grupos controle (WANG *et al*, 2014).

De acordo com os dados da presente meta-análise, em comparação com placebo, o consumo de chá verde ou extrato de chá verde não apresentou redução significativa nos níveis de glicose plasmática de jejum, insulina sérica em jejum, glicose pós-prandial de duas horas (teste de tolerância à glicose), hemoglobina glicada e resistência à insulina em populações com risco de desenvolvimento de DM2 (WANG *et al*, 2014).

Vários fatores podem ser atribuídos a esse efeito negativo. A dose de chá verde ou a concentração de catequinas era muito baixa para apresentar efeito no organismo. A duração do tratamento dos estudos incluídos variou de quatro semanas a seis meses, o que pode ser muito curto para causar qualquer mudança significativa nos resultados (WANG *et al*, 2014).

Além disso, outras limitações devem ser mencionadas, como o fato de que apenas as bases de dados chinesas e inglesas foram pesquisadas e, portanto, não foram incluídos artigos em outros idiomas, o que contribui para viés de publicação. A qualidade dos estudos incluídos é baixa, com cegamento e alocação inadequadas dos grupos controle e de intervenção, com tamanho da amostra pequeno, e com composições variáveis de catequinas nos chás

administrados, por isso os resultados fornecidos por esse estudo devem ser avaliados com cautela (WANG *et al*, 2014).

Contudo, com base nos dados atualmente disponíveis, uma dose na faixa de 100-500 mg ao dia de extrato de chá verde por volta de quatro meses, pode ser suficiente para manifestar um efeito benéfico na homeostase da glicose para populações de DM2, porém devido ao curto período de intervenção podem haver dificuldades para avaliar de forma adequada a variação de alguns parâmetros como hemoglobina glicada, e devido a isso mais estudos são necessários para determinar a dose ideal de chá verde ou extrato de chá verde a longo prazo (WANG *et al*, 2014).

Em uma outra perspectiva, foi conduzida uma revisão sistemática seguida de meta-análise de ensaios clínicos randomizados para avaliar o efeito do chá verde na proteína-C reativa (PCR), indicativa de inflamação sistêmica, e biomarcadores de estresse oxidativo em pessoas com diagnóstico de DM2 (ASBAGHI *et al*, 2019).

Um dos mediadores inflamatórios mais conhecidos é a proteína C-reativa (PCR), que possui propriedades pró-aterogênicas, que é conjunto de alterações nos níveis de gorduras no sangue que podem se depositar nas paredes dos vasos sanguíneos podendo levar à disfunção dos mesmos, e é um biomarcador importante para predizer a incidência de doenças cardiovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, e morte súbita cardíaca (ASBAGHI *et al*, 2019).

Nesta revisão sistemática seguida por meta análise, foi demonstrado que o consumo de chá verde reduziu significativamente os níveis séricos de PCR, sendo que os efeitos benéficos do chá verde em muitas doenças, como as doenças cardiovasculares, estão relacionados aos seus efeitos anti-inflamatórios. Além disso, muitos estudos apontam que as catequinas do chá verde podem reduzir os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aumentar o nível da capacidade antioxidante total no organismo (ASBAGHI *et al*, 2019).

Neste estudo, foi apontado que os componentes do chá verde podem aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias (e.g. IL-10), e regular a síntese de citocinas pró-inflamatórias (e.g. IL-1, IL-6, e TNF- α), indicando que o aumento do estresse oxidativo e inflamação induzida pela hiperglicemia no DM2, pode ser modulada pela propriedade antioxidante do chá verde, já que o mesmo reduziu significativamente os níveis circulantes de PCR. Em geral, o chá verde pode ser considerado uma bebida saudável para reduzir os níveis de PCR, uma importante ferramenta de avaliação de risco de doença cardiovascular, em pessoas com diagnóstico de DM2. No entanto, mais estudos bem desenhados (e.g. maior tamanho

amostral) são necessários para confirmar os resultados do presente estudo (ASBAGHI *et al*, 2019).

Outra revisão sistemática foi conduzida em pessoas acima de 30 anos com síndrome metabólica ou alterações nos níveis glicêmicos, com o intuito de revisar e analisar o impacto de preparações de chá verde, extrato de chá verde, catequinas de chá verde purificadas, polifenóis purificados, e ação de polifenóis do chá verde na PCR como medida do estado inflamatório. No entanto, esta meta-análise não indicou nenhum efeito da suplementação com catequinas do chá verde nas concentrações plasmáticas de PCR (SERBAN *et al*, 2015).

Muitos fatores diferentes podem ser responsáveis por esses resultados, como a variação nas concentrações de catequinas nos chás, o polimorfismo interindividual humano impactando na biodisponibilidade e destino metabólico dos flavonóides do chá, e o possível efeito de confusão da cafeína do chá verde deve ser também levado em consideração. Diante deste exposto, não foi possível comprovar a eficácia e efetividade do chá verde no manejo do DM2 e no perfil inflamatório, não sendo possível também estabelecer uma dose ideal de utilização. Com isso, fica sugerido que ensaios melhores desenhados são necessários para validar esses resultados (SERBAN *et al*, 2015).

Neste âmbito, outra meta-análise foi conduzida com o objetivo de explorar o efeito do chá verde na IL-6 (citocina pró-inflamatória) e em concentrações de TNF- α (citocina pró-inflamatória) e para determinar se novos ensaios clínicos randomizados apresentaram melhores efeitos na concentração de PCR (HAGHIGHATDOOST; HARIRI, 2019).

Os estudos incluídos nesta meta-análise apontaram que o chá verde não apresenta capacidade de alterar mediadores de inflamação, especialmente em doenças com baixa inflamação; não indicando a alteração dos marcadores inflamatórios na melhora os resultados clínicos, sendo apontado que mais estudos devem ser realizados para encontrar qualquer conexão plausível entre a alteração dos mediadores inflamatórios e os resultados clínicos. (HAGHIGHATDOOST; HARIRI, 2019).

Alguns apontamentos realizados nesta meta-análise, discutem sobre a má absorção de polifenóis por via oral, devido sua alta solubilidade e alta metabolização por enzimas hepáticas, o que torna seu tempo de meia-vida muito curto, impossibilitando alcançar concentrações sanguíneas adequadas para a promoção de melhoras no quadro clínico (HAGHIGHATDOOST; HARIRI, 2019).

Porém, de acordo com resultados apresentados, os polifenóis do chá verde diminuíram significativamente a concentração de TNF- α , fator relacionado ao desenvolvimento de

resistência à insulina e dislipidemia que aumentam o risco de DM2 e síndrome metabólica (HAGHIGHATDOOST; HARIRI, 2019).

No entanto, este estudo em questão apresentou várias limitações como, pequeno volume amostral, com um número pequeno de artigos incluídos que avaliavam o efeito do chá verde nos níveis de TNF- α e IL-6 (citocinas pró-inflamatórias), com isso não foi possível correlacionar a mudança na concentração de mediadores de inflamação com resultados clínicos; Não foi avaliado nenhum artigo sobre doenças com alto nível de inflamação, a maioria dos artigos não relata qualquer informação sobre hábitos alimentares, o que não permite descartar seu efeito de mascaramento dos resultados, a maioria dos artigos não apresentava qualquer informação relacionada à massa de gordura corporal ou alterações de peso, o que seria um indicador importante uma vez que alterações na massa gorda podem alterar a concentração de mediadores inflamatórios, sendo um importante fator informativo (HAGHIGHATDOOST; HARIRI, 2019).

Por fim, foi apontado que outros estudos devem ser conduzidos para melhor avaliar a relação entre a suplementação com chá verde na melhora do quadro inflamatório, levando em consideração a baixa biodisponibilidade oral dos polifenóis e conduzir estudos em pacientes com alto nível de inflamação (HAGHIGHATDOOST; HARIRI, 2019).

Foi realizada também uma revisão sistemática seguida por meta-análise que avaliou de forma abrangente os efeitos do consumo de chá no metabolismo da glicose. (KONDO *et al*, 2019).

A análise de meta-regressão realizada neste estudo indicou uma tendência de efeito redutor da glicemia de jejum do chá verde mais considerável em estudos com pessoas com menos de 55 anos de idade (KONDO *et al*, 2019).

Neste estudo, foi avaliado que o chá verde reduziu os níveis de glicemia de jejum, mas não reduziu os níveis de hemoglobina glicada, o que pode ter sido afetado pelo período muito curto de intervenção para avaliar com precisão os efeitos da mudança nos níveis de hemoglobina glicada, como já foi discutido anteriormente. O chá Oolong também mostrou potenciais efeitos protetores nas concentrações de glicemia de jejum (KONDO *et al*, 2019).

Este estudo também apresentou algumas limitações, como o fato de que o cegamento completo das intervenções chá é difícil devido ao seu sabor característico, sendo assim, a maioria dos estudos foi conduzida usando um design aberto. Outro ponto a se considerar é a curta duração dos estudos, que é um fator limitante para a avaliação adequada nas alterações de parâmetros bioquímicos como a hemoglobina glicada. Portanto, estudos randomizados

adicionais, com durações mais longas, são necessários para determinar os efeitos a longo prazo do consumo de chá no metabolismo da glicose (KONDO *et al*, 2019).

Embora sejam necessários mais estudos para confirmar o benefício do chá verde no metabolismo da glicose, esta revisão sistemática fornece evidências de que o chá verde pode diminuir as concentrações de glicemia de jejum, possivelmente levando a uma redução no número de pessoas que desenvolvem DM como resultado do consumo regular de chá verde (KONDO, *et al*. 2019). Os eventos adversos mais frequentes associados ao chá verde são a estimulação do sistema nervoso central e distúrbios gastrointestinais. Além disso, também foi documentada hepatotoxicidade relacionada à ingestão de óleo de chá verde, devido à alta concentração de bioativos (SERBAN *et al*, 2015; ROUHI-BOROUJENI *et al*, 2016).

As catequinas do chá verde podem modificar a absorção e a bioatividade de medicamentos prescritos, inibir transportadores e atividades de enzimas metabolizadoras, podendo estar associadas ao surgimento de eventos adversos quando associado a outros medicamentos, como exemplo, o efeito potencial do chá verde de diminuir o efeito da varfarina por conter grandes quantidades de vitamina K em sua composição, interferindo no processo de coagulação destes pacientes (SERBAN *et al*, 2015; ROUHI-BOROUJENI *et al*, 2016).

Foi apontado também que o uso de chá verde é contraindicado para gestantes e lactantes uma vez que a alta concentração de polifenóis pode levar a hipertensão pulmonar persistente do feto e neonato e que o chá preto não deve ser consumido acima de três xícaras ao dia devido à alta concentração de compostos bioativos e ao risco de surgimento de eventos adversos associados ao uso (ROUHI-BOROUJENI *et al*, 2016). Portanto o consumo de chá verde pode auxiliar na modulação da homeostase da glicose no sangue, reduzindo a concentração de glicose plasmática e o nível de hemoglobina glicada além de melhorar a tolerância oral à glicose, e o perfil inflamatório em pessoas com diagnóstico de DM podendo contribuir para a prevenção de agravos à saúde além de atuar como fator protetivo e prevenção do desenvolvimento de DM2 em pessoas saudáveis.

Contudo, com base nos dados atualmente disponíveis, uma dose na faixa de 100-500 mg ao dia de extrato de chá verde por volta de quatro meses, pode ser suficiente para manifestar um efeito benéfico na homeostase da glicose para populações de DM2, porém devido ao curto período de intervenção podem haver dificuldades para avaliar de forma adequada a variação de alguns parâmetros como hemoglobina glicada, e devido a isso mais estudos são necessários para determinar a dose ideal de chá verde ou extrato de chá verde a longo prazo (WANG *et al*, 2014).

Em geral, o chá verde pode ser considerado uma bebida saudável para reduzir os níveis inflamatórios, e melhorar o perfil glicêmico. Porém mais estudos são necessários para apoiar o uso no manejo do DM e determinar esquema terapêutico ideal para estes pacientes. Vale ressaltar que o uso de chá verde pode estar associado ao surgimento de eventos adversos, não sendo recomendado a gestantes e lactantes e por isso seu uso deve ser devidamente acompanhado e orientado.

O resumo das características dos estudos incluídos para a avaliação da eficácia e efetividade da suplementação com *Camellia sinensis* no manejo de DM está exibido no Quadro 5.

QUADRO 5- Características dos estudos incluídos na avaliação da *Camellia sinensis*

Estudo (ano)	Participantes	Apresentação	Modo de uso	Achados
LIU <i>et al.</i> (2014)	Pacientes de 18 a 80 anos, com sobrepeso a obesos, pacientes com diagnóstico de DM2, indivíduos saudáveis e indivíduos com fatores de risco metabólicos, como concentração elevada de glicose em jejum, e sobrepeso sob utilização ou não de antidiabéticos orais, sob orientação ou não de dieta e prática de exercícios físicos.	Cápsulas e extrato aquoso (Chá)	De 208 a 1207 mg ao dia de catequinas. De 2 semanas a 6 meses	↓ Glicemia de jejum ↓ HbA1c ↓ Insulina em jejum ↓ Risco de desenvolver DM2
WANG <i>et al.</i> (2014)	Pacientes acima de 18 anos, com sobrepeso, síndrome metabólica ou níveis anormais de glicose plasmática.	Extrato aquoso (Chá)	De 100- 1500 mg por mL De um a seis meses	Não apresentou evidências de superioridade no manejo do diabetes.

ASBAGHI, et al. (2019)	Pacientes de 52 a 62 anos, com índice de massa corporal variando entre 25,5 a 35,23 kg/m ² (sobrepeso a obesidade)	Extrato aquoso (Chá)	De 400 a 5000 mg	↓ Nível plasmático de PCR	Perfil
			dois a nove meses	↓	inflamatório
SERBAN, et al. (2015)	Pacientes acima de 30 anos com síndrome metabólica ou alterações nos níveis glicêmicos	Extrato de chá verde, catequinas de chá verde purificadas ou polifenóis purificados	De 160 mg a 2488.68 mg	Não apresentou evidências de superioridade a terapêutica no manejo do diabetes, nem no perfil inflamatório.	
			De 2 semanas a 3 meses		
HAGHIGH ATDOOST, F.; HARIRI, M. (2019)	Pacientes acima de 18 anos com obesidade e síndrome metabólica, ou diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 ou doença hepática não alcoólica	Extrato aquoso (Chá) e cápsulas	Aproximadamente 450 mg ao dia (>2 copos)	↓ TNF- α (↓ inflamatório)	Perfil
			Chá: 100 mg/mL		
			De 2 a 48 semanas		
KONDO, et al. (2019)	Pacientes >18 anos com sobrepeso, ou síndrome metabólica, ou diagnóstico de DM2 ou alterações nos valores glicêmicos	Extrato aquoso (Chá) - 1 copo de chá verde contém cerca de 100 mg de EGCG.	De 374.6 $\pm$ 186.8 mg ao dia. (> 2 copos)	↓ Glicemia de jejum	de
			De 4 a 72 semanas	↓ Risco de desenvolver DM2	

HbA1c- Hemoglobina glicada; DM2- Diabetes *mellitus* tipo2; PCR- Proteína-C reativa, relacionada ao perfil inflamatório; TNF- α -Citocina relacionado ao processo inflamatório.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.2.6. *Coffea* sp. (café)

O café, ilustrado na Figura 7, é uma bebida produzida a partir dos grãos torrados do fruto da *Coffea* sp. e está entre as bebidas mais consumidas no mundo. O conhecimento dos efeitos positivos e negativos do café na saúde é importante para permitir que os indivíduos façam escolhas informadas sobre o consumo de café. Além disso, há dados sobre os efeitos sobre a saúde de diferentes constituintes do café e de diferentes tipos de café na prevenção de doenças, por exemplo, a mudança do café fervido para o filtrado possui a capacidade de alterar as concentrações séricas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), o que pode contribuir para a redução da incidência de doenças cardiovasculares (VAN DAM; HU, 2005).

O café contém inúmeras substâncias como cafeína, ácido clorogênico, quinídeos e magnésio, que desempenham efeitos benéficos sobre risco de desenvolver DM2 (VAN DAM; HU, 2005).

A cafeína é um dos ingredientes dietéticos biologicamente ativos mais comumente consumidos em todo o mundo, e é um estimulante encontrado naturalmente no café, chá, chocolate, alguns refrigerantes, bebidas energéticas e certos medicamentos, e é estimado como presente nas dietas de mais de 85% de adultos. Em condições experimentais, a ingestão moderada de cafeína demonstrou potencial antioxidante e controle glicêmico em indivíduos saudáveis, apoiando assim a hipótese de que a cafeína melhora o metabolismo da glicose em pessoas saudáveis, reduzindo o risco de desenvolvimento de DM (WHITEHEAD; WHITE, 2013; VAN DAM; HU, 2005).

Somado a isso, a cafeína também pode proteger contra a incidência de DM2 por meio do aumento da taxa metabólica e da termogênese, estimulando a oxidação da gordura e a liberação de ácidos graxos livres dos tecidos periféricos e mobilizando o glicogênio nos músculos (reserva energética muscular) (JIANG; ZHANG; JIANG, 2014).

Já o ácido clorogênico contribui para os efeitos antioxidantes do café, e pode reduzir a produção hepática de glicose e melhorar a distribuição de minerais teciduais por meio de sua ação como quelante de metal. Além disso, o ácido clorogênico atua como um inibidor competitivo da absorção de glicose no intestino, reduzindo a absorção da mesma. O café também contém quantidades substanciais de magnésio, que tem sido associado a melhor sensibilidade à insulina e secreção de insulina (VAN DAM; HU, 2005).

Os resultados de um ensaio clínico randomizado sugeriram que o café com cafeína está mais relacionado à melhora da sensibilidade à insulina, e o café descafeinado foi relacionado

favoravelmente à melhora da função das células β pancreáticas, fatores estes que podem contribuir para os efeitos metabólicos benéficos do consumo de café com cafeína e descafeinado a longo prazo. Além disso, como citado acima, o consumo regular de café parece ter efeitos benéficos na inflamação subclínica e no controle do colesterol (JIANG; ZHANG; JIANG, 2014). Porém, foi demonstrado que a presença de quinídeos no café podem neutralizar os efeitos da cafeína, assim como, o consumo crônico de cafeína pode resultar na perda de sensibilidade e consequente redução dos efeitos da cafeína no organismo (VAN DAM; HU, 2005).



FIGURA 7-Representação da semente seca/torrada, extrato seco (pó) e extrato aquoso (café) de *Coffea* sp. (a), Sementes e Folhas íntegras *Coffea* sp (b); estrutura molecular da cafeína (c)
Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Foi conduzida uma revisão sistemática com o intuito de avaliar ensaios clínicos randomizados que relatam o impacto da ingestão de cafeína no resultado glicêmico e/ou sensibilidade à insulina em adultos com diagnóstico de DM1, DM2 e gestacional (DMG) (WHITEHEAD; WHITE, 2013).

Neste estudo foi apontado que o café tem se mostrado um pobre marcador de ingestão de cafeína, uma vez que possui outros componentes bioativos como ácido clorogênico, trigonelina e antioxidantes, que podem neutralizar o efeito glicêmico da cafeína, por meio de influência sobre estresse oxidativo, gliconeogênese, hormônios intestinais ou microflora intestinal, e o fato de que o consumo habitual de café tem forte ação como indutor de tolerância à cafeína e a consequente diminuição dos efeitos benéficos e eventos adversos (WHITEHEAD; WHITE, 2013).

Todos os ensaios demonstraram consistentemente um impacto negativo no controle da glicemia em pessoas com diagnóstico de DM2, e em indivíduos que foram predominantemente classificados como com sobrepeso ou obesidade. A cafeína causou uma elevação das concentrações de glicose no sangue e redução da sensibilidade à insulina em comparação com

o placebo. Foi apontado também que pessoas com um maior histórico de DM podem ter menos reservas de insulina disponíveis e, portanto, têm uma capacidade reduzida de superar a resistência à insulina causada pela cafeína, que subsequentemente leva a uma hiperglicemia pós-prandial exagerada. Com isso, foi sugerido, nesta revisão sistemática, que o consumo habitual de cafeína aumenta as concentrações crônicas de glicose, e a abstinência de cafeína pode levar à melhora do controle glicêmico a longo prazo, ou seja, valores de hemoglobina glicada, e em última análise, o risco de complicações relacionadas ao DM para pacientes já diagnosticados com DM (WHITEHEAD; WHITE, 2013).

Uma possível hipótese é que a cafeína pode atuar dificultando o transporte de glicose do sangue para os músculos por meio de seu papel como antagonista do receptor de adenosina, inibindo subsequentemente a captação de glicose nas células musculares, mesmo na presença de insulina. Além disso, sugere-se que o aumento das concentrações de glicose no sangue pós-consumo de cafeína pode ser resultado da epinefrina elevada (adrenalina), que pode induzir a resistência à insulina através do comprometimento da captação de glicose no tecido periférico e da estimulação da produção hepática de glicose (WHITEHEAD; WHITE, 2013).

Por outro lado, no DM1, há evidências precoces dos usos potencialmente benéficos da cafeína em relação ao aumento da consciência e à diminuição da duração dos episódios de hipoglicemia. Vale ressaltar que a hipoglicemia noturna é responsável por aproximadamente metade de todos os episódios graves e é particularmente perigosa porque os sintomas de alerta estão embotados ou ausentes durante o sono, e neste cenário foi observado que a cafeína pode contribuir na redução de episódios de hipoglicemia diária geral e também reduzir a duração de episódios de hipoglicemia noturna. Contudo são necessários mais testes para confirmar e quantificar esses resultados a longo prazo referente a suplementação de cafeína e também para determinar se eles podem ser replicados usando fontes alimentares, como café ou outras bebidas com cafeína (WHITEHEAD; WHITE, 2013).

Pesquisas adicionais sugerem que os indivíduos não devem exceder a ingestão de cafeína de mais de 200-400 mg ao dia (equivalente de duas a quatro xícaras de café instantâneo ou coado diariamente, dependendo da quantidade de café usado); as razões incluem o potencial para hipertensão e um risco aumentado de aborto espontâneo ou crescimento fetal prejudicado em mulheres grávidas (WHITEHEAD; WHITE, 2013).

Estudos conduzidos em mulheres com diabetes *mellitus* gestacional (DMG), demonstraram que, mesmo com menor concentração de cafeína ingerida de aproximadamente 200 mg, que corresponde à dose segura recomendada em gestantes, houve aumento da concentração da glicose pós-prandial após a ingestão de cafeína, agravando o quadro

hiperglicêmico da gestante e podendo contribuir para danos ao feto (WHITEHEAD; WHITE, 2013).

Algumas limitações foram associadas a esta revisão sistemática, sendo elas a diversidade de métodos de administração de cafeína e glicose e diferenças em como as medidas de resultados de glicose foram relatadas, limitações associadas ao potencial de um efeito “*carry-over*”, o que é discutível, uma vez que a cafeína é rápida e completamente absorvida e eliminada, com uma meia-vida média de cinco horas, e o potencial de viés de linguagem introduzido pela exclusão de estudos que não foram escritos em inglês (WHITEHEAD; WHITE, 2013).

Em conclusão, as evidências atuais sugerem um efeito negativo da ingestão de cafeína no controle da glicose no sangue em pessoas com diagnóstico de DM2, com um aumento nas concentrações de glicose no sangue e uma diminuição na sensibilidade à insulina após a ingestão de uma carga de glicose em comparação com o placebo. Contudo, ensaios controlados randomizados de maior escala e de maior duração são necessários para determinar os efeitos momentâneos, e dose da ingestão diária de cafeína para influência na hemoglobina glicada, e também melhor avaliação dos efeitos da cafeína quando ingerida em sua forma mais natural de café ou bebidas carbonadas. Em indivíduos com DM1 e DMG, mais pesquisas de alta qualidade são necessárias para expandir a base de literatura atual relativamente pequena (WHITEHEAD; WHITE, 2013).

Outra revisão sistemática seguida de meta-análise, composta de estudos observacionais em indivíduos saudáveis, avaliou sistematicamente todas as evidências epidemiológicas disponíveis sobre a relação entre o consumo habitual de café e o risco de desenvolvimento de DM2 (VAN DAM; HU, 2005)

Esta revisão sistemática apoia a hipótese de que o consumo habitual de café está associado a um risco substancialmente menor de desenvolvimento de DM2. Nela, foi observado que participantes saudáveis que consumiam de quatro a seis xícaras ou mais de sete xícaras de café por dia tinham um risco 28% e 35% menor de desenvolver DM2 em comparação com aqueles que bebiam menos de duas xícaras por dia. Foi observado também associações inversas semelhantes entre o consumo de café e a incidência de intolerância à glicose ou DM2 (VAN DAM; HU, 2005).

Paradoxalmente, a ingestão de cafeína reduziu agudamente a sensibilidade à insulina e aumentou as concentrações de glicose em estudos de intervenção de curto prazo. Estudos de intervenção de longo prazo do consumo de café, incluindo métodos apropriados para medir

hiperglicemia pós-prandial e sensibilidade à insulina, são necessários (VAN DAM, R. M.; HU, F. B. 2005)

Além disso, vários estudos relatam que o maior consumo de café tende a estar associado a hábitos não saudáveis, como ao tabagismo, menor atividade físicas e dieta desfavorável, e ajuste para fatores de estilo de vida geralmente fortaleceram a associação inversa entre consumo de café e o risco de desenvolvimento de DM2 (VAN DAM; HU, 2005).

Vale ressaltar algumas limitações do estudo como grande heterogeneidade na forma em que os estudos foram executados, sendo que alguns estudos fizeram as correções de variáveis quanto ao estilo de vida como dieta e prática de exercícios físicos, enquanto outros não, heterogeneidade no tamanho do copo de café utilizado, não obtendo um padrão, o que pode influenciar na quantidade de café ingerido, e o modo como ocorre o uso deste café (e.g. café com açúcar, café com leite, café com adoçante) que pode levar ao mascaramento dos benefícios associados ao café (VAN DAM; HU, 2005).

Portanto, atualmente, é prematuro recomendar o aumento do consumo de café como estratégia de saúde pública para prevenir o DM2, e outros efeitos do café na saúde também devem ser considerados (VAN DAM; HU, 2005). Neste mesmo âmbito, outra revisão sistemática baseada em estudos observacionais em indivíduos saudáveis foi conduzida, também com o intuito de revisar sistematicamente evidências epidemiológicas relevantes sobre a relação entre o consumo habitual de café e o risco de DM2 (MULEY; MULEY; SHAH, 2012).

Esta revisão sistemática também apoia a hipótese de que o consumo habitual de café está associado a um menor risco de desenvolvimento de DM2. Os participantes que consumiram de quatro a seis xícaras e mais de seis a sete xícaras de café por dia tiveram um risco menor de desenvolver DM2 em comparação com aqueles que bebiam menos de duas xícaras por dia. Diferentes estudos isolados relataram vantagem do café filtrado em relação ao café fervido, e do café descafeinado em relação ao café cafeinado, devido a concentração de bioativos e também apresentou uma correlação inversa mais significativa em pacientes na faixa etária de menos de 60 anos (MULEY; MULEY; SHAH, 2012).

Também foi discutido o fato de que o maior consumo de café tende a estar associado a hábitos não saudáveis, e que em alguns países o consumo de café está associado a classes sociais menos favorecidas (MULEY; MULEY; SHAH, 2012).

No entanto, com base nesta revisão, não é possível recomendar o aumento do consumo de café como estratégia de saúde pública. Foi concluído que mais estudos intervencionistas de consumo de café, incluindo medidas apropriadas de hiperglicemia pós-prandial e sensibilidade à insulina, são necessários. Além disso, é recomendado estudos com diferentes constituintes do

café, pois pode levar ao desenvolvimento do café a fim de maximizar os benefícios para a saúde (MULEY; MULEY; SHAH, 2012).

As limitações deste estudo também incluem grande heterogeneidade na forma em que os estudos foram executados, sendo que alguns estudos fizeram as correções de variáveis quanto ao estilo de vida como dieta e prática de exercícios físicos, enquanto outros não, heterogeneidade no tamanho do copo de café utilizado (varia entre países), não obtendo um padrão, o que pode influenciar na quantidade de café ingerido, e o modo como ocorre o uso deste café (e.g. café com açúcar, café com leite, café com adoçante) que pode levar ao mascaramento dos benefícios associados ao café (MULEY; MULEY; SHAH, 2012).

Outra meta-análise foi realizada para avaliar a possível relação dose-resposta de café, café descafeinado e ingestão de cafeína com a incidência de DM2 (JIANG; ZHANG; JIANG, 2014).

Neste estudo a associação da ingestão de café com a redução da incidência de DM2 foi mais significativa para mulheres do que para homens, assim como para não fumantes e sujeitos com IMC (Índice de massa corporal) menor que 25 kg/m² (considerado de peso normal). Os efeitos adversos do tabagismo foram apontados pela capacidade de anular os potenciais benefícios do consumo de café na redução da incidência de DM2 e também pelo fato de que os fumantes podem eliminar a cafeína mais rapidamente do organismo, impedindo a avaliação dos efeitos benéficos da mesma (JIANG; ZHANG; JIANG, 2014).

Como nos demais estudos citados, nesta meta-análise também foi apontada que a incidência de DM2 diminui 12% para cada duas xícaras/dia de aumento na ingestão de café em dose-resposta e a incidência de DM2 diminuiu mais rápido com seis xícaras/dia de ingestão de café. Além disso, foi discutido a superioridade do café filtrado em relação ao fervido, devido a composição de bioativos, apontando o filtrado como responsável por melhores resultados na redução da incidência de DM2 (JIANG; ZHANG; JIANG, 2014).

No entanto, por se tratar de uma meta-análise de estudos observacionais publicados, várias limitações potenciais também devem ser consideradas. Primeiro, a classificação incorreta do consumo de café pode ser motivo de preocupação e alguns participantes podem mudar seus hábitos de consumo de café durante o acompanhamento (e.g. café com açúcar, café com leite, café com adoçante). Em segundo lugar, embora o ajuste para as covariáveis-chave selecionadas (e.g., sexo, idade, hábitos alimentares, prática de atividades físicas, IMC) não tenha influenciado substancialmente a associação entre a incidência de DM2, resultados foram encontrados entre pessoas magras (IMC <25 kg/m²) e não fumantes, devido a erros de medição na avaliação de fatores de confusão ou mascaramento não mensurado. Além disso, a

classificação incorreta do status de DM2 também pode levar a uma subestimação da verdadeira magnitude das associações (JIANG; ZHANG; JIANG, 2014).

Em conclusão, café e cafeína estão significativamente associados ao risco reduzido de incidência de DM2, porém mais estudos randomizados de longo prazo são necessários para confirmar os achados (JIANG; ZHANG; JIANG, 2014).

Também foi conduzida uma revisão sistemática seguida de meta-análise de estudos observacionais para avaliar efeito dose-resposta de todos os dados disponíveis sobre a associação do consumo de ambos tipos de cafés, café descafeinado e cafeinado, ao risco de DM2 (DING; BHUPATHIRAJU, 2014).

Em um primeiro momento, obteve-se uma base de dados heterogênea, onde o diagnóstico de DM2 ou alterações dos valores glicêmicos foram auto relatados, ou avaliadas por meio de um teste de tolerância à glicose ou diagnóstico clínico confirmados por registros médicos ou registros nacionais (DING; BHUPATHIRAJU, 2014).

Porém, com a análise de dados obtida foi confirmado que ambos os tipos de café (com cafeína e descafeinado) estão associados a um menor risco de desenvolvimento de DM2 (DING; BHUPATHIRAJU, 2014).

Esta meta-análise possui algumas limitações importantes, como o fato de que, considerando a natureza observacional dos estudos, há a hipótese de confusão residual para os achados (e.g. fator memória). Considerando também que o maior consumo de café está geralmente associado a um estilo de vida menos saudável, incluindo uma alta prevalência de tabagismo, menos prática de atividade física, e uma dieta menos saudável, a verdadeira associação entre café e o risco de DM pode ser fortemente influenciado. Portanto mais ensaios clínicos randomizados a longo prazo são necessários para estabelecer a causalidade e elucidar os mecanismos subjacentes (DING; BHUPATHIRAJU, 2014).

Em conclusão, todos os ensaios demonstraram consistentemente um impacto negativo no controle da glicemia em pessoas com diagnóstico de DM2, e em indivíduos que foram predominantemente classificados como com sobrepeso ou obesidade. Nestes pacientes, a cafeína pode ocasionar uma elevação das concentrações de glicose sanguínea e redução da sensibilidade à insulina devido a estimulação da liberação de epinefrina (adrenalina), que pode induzir a vaso constrição, elevação da pressão sanguínea, e induzir a resistência à insulina através do comprometimento da captação de glicose no tecido periférico e da estimulação da produção hepática de glicose.

Já no DM1, há evidências precoces do uso potencialmente benéfico da cafeína em relação ao aumento da consciência e a diminuição da duração de episódios de hipoglicemia.

Paradoxalmente, foi apontado que, o consumo habitual de café por pessoas saudáveis está associado a um risco substancialmente menor de desenvolvimento de DM2. Nela, foi observado que participantes saudáveis que consumiam de quatro a seis xícaras ou mais de sete xícaras de café por dia tinham um risco 28% e 35% menor de DM2 em comparação com aqueles que bebiam menos de duas xícaras por dia.

Pesquisas adicionais sugerem que os indivíduos não devem exceder a ingestão de cafeína de mais de 200-400 mg ao dia (equivalente de duas a quatro xícaras de café instantâneo ou coado diariamente, dependendo da quantidade de café usado); as razões incluem o potencial para hipertensão e um risco aumentado de aborto espontâneo ou crescimento fetal prejudicado em mulheres grávidas. Além disso, vários estudos relatam que o maior consumo de café tende a estar associado a hábitos não saudáveis, como ao tabagismo, menor atividade físicas e dieta desfavorável, e ajuste para fatores de estilo de vida geralmente fortaleceram a associação inversa entre consumo de café e o risco de desenvolvimento de DM2. Dadas as limitações das evidências relacionadas ao uso de café e DM, são necessários mais ensaios clínicos randomizados de maior escala e de maior duração para determinar os efeitos momentâneos, e dose da ingestão diária de cafeína para influência na hemoglobina glicada, e também melhor avaliação dos efeitos da cafeína quando ingerida em sua forma mais natural de café ou bebidas carbonatadas. Em pessoas com diagnóstico de DM1 e DMG, mais pesquisas de alta qualidade são necessárias para expandir a base de literatura atual relativamente pequena.

O resumo das características de todos os estudos incluídos para a avaliação da eficácia e efetividade da suplementação com *Coffea* sp. está exibido no Quadro 6.

QUADRO 6- Características dos estudos incluídos na avaliação da *Coffea* sp.

Estudo (ano)	Participantes	Apresentação	Modo de uso	Achados
WHITEHEAD, D., (2013)	Pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de DM1, ou DM2, ou DMG ou indivíduos Saudáveis.	Extrato aquoso (café)	De 200 a 520 mg de cafeína. Por até 3 meses. (Alguns estudos utilizaram uma administração	↑ Glicemia pós-prandial ↑ Resistência à insulina

			única de 520 mg)	
VAN DAM, R. M.; HU, F. B. (2005)	Pacientes acima de 18 anos obesos ou com sobrepeso sob risco de desenvolver DM ou indivíduos Saudáveis.	Extrato (café) aquoso	De 1 a 7 copos ao dia. Estudo observacional (de 6 a 20 anos)	Redução do risco de desenvolver DM
MULEY, A.; MULEY, P.; SHAH, M. (2012)	Pacientes de 20 a 88 anos com risco de desenvolver DM2 (e.g., hipercolesterolemia, hipertensão, fumantes, mulheres sob uso de contraceptivos orais ou menopausa, histórico de doença cardiovascular, ou câncer)	Extrato (café) aquoso	De 1 a 7 copos ao dia. Estudo observacional (de 6 a 18 anos)	Redução do risco de desenvolver DM
JIANG, X.; ZHANG, D.; JIANG, W. (2014)	Pacientes saudáveis acima de 18 anos.	Extrato (café) aquoso	De 1 a 9 copos ao dia. Estudo observacional (de 3 a 24 anos)	Redução do risco de desenvolver DM
DING, M.; BHUPATHI RAJU, S. N. (2014)	Pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de DM2 ou indivíduos saudáveis com risco de desenvolver DM2	Extrato (café) aquoso	De 1 a 10 copos ao dia. Estudo observacional (de 10 meses a 20 anos)	Redução do risco de desenvolver DM

KONDO, Y. et al. 2019	Pacientes >18 anos com sobrepeso, ou síndrome metabólica, ou diagnóstico de DM2 ou alterações nos valores glicêmicos	Extrato aquoso De 1 a 12 copos ao dia	Redução do risco de desenvolver DM
		Estudo observacional (de 4 a 72 semanas)	

HbA1c- Hemoglobina glicada; DM2- Diabetes *mellitus* tipo2; PCR- Proteína-C reativa, relacionada ao perfil inflamatório; TNF- α -Citocina relacionado ao processo inflamatório.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

6. ELABORAÇÃO DE MATERIAIS DIDÁTICOS

Foram identificados 205 estudos por meio da estratégia de busca na base de dados *PubMed*, destes 53 estudos foram incluídos conforme critérios de inclusão. Os PBP mais reportados foram *Curcuma longa* L., *Cinnamon* spp., *Nigella sativa*, *Panax ginseng*, *Camellia sinensis*, e *Coffea* spp. Os desfechos em saúde mais avaliados em pessoas com diagnóstico de DM foram no controle glicêmico e lipídico com redução da glicemia de jejum e pós-prandial, e resistência à insulina, aumento dos níveis séricos de insulina, redução de triglicerídeos séricos, colesterol total, LDL, aumento de lipoproteínas de alta densidade (HDL); e redução do perfil inflamatório com aumento de biomarcadores anti-inflamatórios importantes no controle de radicais livres e prevenção de agravos à saúde.

Com estes achados, foram elaborados 15 materiais educativos, ilustrados na Figura 8, que abordaram a apresentação do DM, fisiopatologia e mecanismos envolvidos, tratamento farmacológico; apresentação de conceitos e terminologias relacionadas aos PBP; evidências sobre o uso de PBP e seus desfechos em saúde em pessoas com diagnóstico de DM, para PBP como, *Curcuma longa* L., *Cinnamon* spp.; *Nigella sativa*; *Panax ginseng*; *Camellia sinensis*; *Coffea* spp.; *Plantago ovata*; e *Matricaria recutita* L. (FIGURA 8).



FIGURA 8- Materiais educativos elaborados.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Dos 15 materiais didáticos elaborados, 14 já foram divulgados em mídias sociais, apresentando as métricas de 602 curtidas, 358 compartilhamentos, salvamentos, 3.942 contas alcançadas e 5.991 impressões, sendo a publicação sobre pré-diabetes a publicação com maior impacto nas mídias sociais, como ilustrado no Quadro 7.

QUADRO 7- Métricas dos materiais didáticos publicados nas mídias sociais.

Material Didático	Curtida	Compartilhamento	Salvamento	Impressão	Conta Alcançada
Produtos à base de plantas	39	11	5	384	253
O que é DM e sua prevalência no mundo	46	18	9	418	273
Pré-diabetes	55	32	9	837	310
Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no DM (Parte 1) - Carboidratos	44	22	3	358	252

Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no DM (Parte 2) - Lipídios	43	27	8	394	270
Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no DM (Parte 3) - Proteínas	41	42	6	358	256
DM e a influência do Estresse Oxidativo	33	20	4	379	280
Complicações associadas à DM não controlada	34	31	4	392	288
Antidiabéticos Oraais associado à <i>Nigella sativa</i>	31	19	3	357	247
Insulina e o uso de produtos à base de plantas	53	40	5	439	308
Produtos à base de plantas e seu uso na diabetes <i>mellitus</i>	51	29	4	448	326
<i>Matricaria recutita</i> L. (camomila) e seu efeito antidiabético	48	39	2	400	275
<i>Nigella sativa</i> associada à farmacoterapia do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	39	8	3	422	305
Curcumina e seus efeitos na diabetes <i>mellitus</i>	45	20	5	405	299
TOTAL	602	358	70	5.991	3.942

DM2- Diabetes *mellitus*

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Dados atualizados em 20/12/2022

Os roteiros elaborados que embasaram a confecção dos materiais educativos elaborados são apresentados na seção de APÊNDICES. Também foi elaborada uma cartilha educativa sobre o uso PBP para pessoas com diagnóstico de DM, que abordou na íntegra as evidências científicas dos estudos incluídos, assim como dissertou sobre as temáticas abordadas nos materiais didáticos trazendo estudos completos e dados científicos que foram interpretados e apresentados de forma didática com o intuito de suportar tomadas de decisão em saúde baseadas em evidências (APÊNDICE P).

Por fim, foi elaborado um guia sobre o uso de PBP por pessoas com diagnóstico de DM, que dissertou sobre as temáticas como apresentação da DM, fisiopatologia e mecanismos envolvidos, tratamento farmacológico; apresentação de conceitos e terminologias relacionadas aos PBP e apresentou evidências do uso de PBP como *Curcuma longa* L., *Cinnamon* spp.; *Nigella sativa*; *Panax ginseng*; *Camellia sinensis*; e *Coffea* spp. e seus desfechos em saúde em pessoas com diagnóstico de DM com o intuito de promover a tradução técnico-científica de evidências sobre o uso de PBP no manejo do DM e suportar tomadas de decisão em saúde baseadas em evidências a fim de garantir maior segurança do paciente.

Os PBP como *Curcuma longa* L., *Cinnamon* spp., *Nigella sativa*, e *Panax ginseng* demonstraram grande desempenho no controle glicêmico com redução de parâmetros como glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, resistência à insulina, hemoglobina glicada, triglicerídeos, colesterol total e LDL e aumento de parâmetros como HDL e biomarcadores antiinflamatórios; a *Camellia sinensis* apresentou grande potencial antioxidante e melhora da glicemia de jejum, e por fim, a *Coffea* spp. demonstrou grande eficácia e efetividade na prevenção de desenvolvimento de DM em pessoas saudáveis.

7. CONCLUSÃO

Foram selecionados 53 estudos que originaram 15 materiais didáticos e uma cartilha educativa, com significativo impacto nas mídias sociais, que forneceram informações fidedignas, verídicas, baseadas em evidências científicas nas mídias sociais sobre o uso seguro e correto de PBP em pessoas com diagnóstico de DM.

Com os materiais elaborados foi possível fornecer suporte à tomada de decisões em saúde, coletiva e individual, avaliando o potencial benéfico de PBP em parâmetros bioquímicos relacionados a glicemia, colesterol, marcadores inflamatórios e estresse oxidativo.

Além das evidências de eficácia e efetividade, também foram elaboradas informações sobre modo de uso e possíveis eventos adversos relacionados ao uso de PBP por pessoas com diagnóstico de DM e interações medicamentosas.

Portanto, este trabalho de conclusão de curso fornece evidências para apoiar o uso racional de PBP por pessoas com diagnóstico de DM, além de promover a proteção da saúde e letramento científico para democratização do conhecimento técnico científico.

8. REFERÊNCIAS

- AKILEN, R. *et al.* **Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis.** Clinical Nutrition, v. 31, n. 5, p. 609–615, 2012.
- ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. **Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.18, n.1, p.117-126, Jan./Mar. 2008.
- ALLEN, R. W. *et al.* **Cinnamon use in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis.** Annals of Family Medicine, v. 11, n. 5, p. 452–459, 2013.
- AMORIM, R. G. *et al.* **Kidney disease in diabetes mellitus: Cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 112, n. 5, p. 577–587, 2019.
- ANDRADE, K. R. C. DE; PEREIRA, M. G. **Tradução do conhecimento na realidade da saúde pública brasileira.** Revista de Saúde Pública, v. 54, n. 72, p. 1–7, 2020.
- ANDRUS, M. R.; ROTH, M. T. **Health literacy: a review.** Pharmacotherapy, Malden, n. 22, p. 282-302, 2002.
- ASBAGHI, O. *et al.* **The effect of green tea on C-reactive protein and biomarkers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.** Complementary Therapies in Medicine, v. 46, n. August, p. 210–216, 2019.
- AZEVEDO, A.V.S; SILVA, M. A; REIS, T.C.M. **Promoção da saúde no contexto das redes sociais significativas.** Nova Perspectiva Sistêmica, n. 63, p. 55-66, abril 2019.
- BARZKAR, F. *et al.* **Medicinal plants in the adjunctive treatment of patients with type-1 diabetes: a systematic review of randomized clinical trials.** Journal of Diabetes and Metabolic Disorders, v. 19, n. 2, p. 1917–1929, 2020.
- BETTENCOURT-SILVA, R. *et al.* **Diabetes-related symptoms, acute complications and management of diabetes mellitus of patients who are receiving palliative care: A protocol for a systematic review.** BMJ Open, v. 9, n. 6, p. 1–5, 2019.
- BRASILEIRO, J. L. *et al.* **Pé diabético: Aspectos clínicos.** Jornal Vascular Brasileiro, v. 4, n. 1, p. 11–21, 2005.
- BOLICO, P. D. F. D. A., *et al.* **O Facebook como objeto de educação em saúde a mototaxistas.** In 6º Congresso Internacional em Saúde (N. 6), 2019.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Síntese de evidências para políticas de saúde: adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas.** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. 2016.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **PORTARIA Nº 687, DE 30 DE MARÇO DE 2006.** Disponível em:

<https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0687_30_03_2006.html>. Acesso em: 1 nov. 2022.

BUBALO, J. *et al.* **Medication adherence: pharmacist perspective.** Journal of the American Pharmacists Association, Waltham, v. 50, n. 3, p. 394-406, 2010.

BUETTNER, C. *et al.* **Systematic review of the of ginseng on cardiovascular risk factors.** Annals of Pharmacotherapy, v. 40, n. 1, p. 83–95, 2006.

CALLONI, C. *et al.* Jabuticaba [Plinia trunciflora (O. Berg) Kausel] Protects Liver of Diabetic Rats Against Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress Through the Modulation of SIRT3 Expression. **Frontiers in Physiology**, v. 12, n. July, 2021.

CAMPOS, L. S. *et al.* **A prática da atenção farmacêutica no acompanhamento farmacoterapêutico de idosos diabéticos e hipertensos: Relato de caso.** Braz. J. Hea. Rev. 3(2), 2287-2296. 2020

CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. **Vias de sinalização da insulina.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.

CHEN, Y. *et al.* **Plant Polyphenol Curcumin Significantly Affects CYP1A2 and CYP2A6 Activity in Healthy, Male Chinese Volunteers.** The Annals of Pharmacotherapy , 44: 1038-45. 2010.

CHOI, J. *et al.* **Ginseng for Health Care: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Korean Literature.** PLoS ONE, v. 8, n. 4, 2013.

COBAS, R. *et al.* **Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-65-5941-622-6.

DAVIS, P. A.; YOKOYAMA, W. **Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: Meta-analysis.** Journal of Medicinal Food, v. 14, n. 9, p. 884–889, 2011.

DARYABEYGI-KHOTBEHSARA, R. *et al.* **Nigella sativa improves glucose homeostasis and serum lipids in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.** Complementary Therapies in Medicine, v. 35, p. 6–13, 2017.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2017.08.016>

DEYNO, S. *et al.* **Efficacy and safety of cinnamon in type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes patients: A meta-analysis and meta-regression.** Diabetes Research and Clinical Practice, v. 156, p. 107815, 2019.

Diabetes - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/topics/diabetes>>. Acesso em: 19 set. 2022.

Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 19 set. 2022.

Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. 2019-2020. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 13 de julho de 2022.

DING, M.; BHUPATHIRAJU, S. N. **Caffeinated and Decaffeinated Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes : A Systematic Review and a Dose-Response.** v. 37, n. February, p. 569–586, 2014.

DUGOUA, J. J. *et al.* **From type 2 diabetes to antioxidant activity: A systematic review of the safety and efficacy of common and cassia cinnamon bark.** Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v. 85, n. 9, p. 837–847, 2007.

DURG, S.; BAVAGE, S.; SHIVARAM, S. B. **Withania somnifera (Indian ginseng) in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of scientific evidence from experimental research to clinical application.** Phytotherapy Research, v. 34, n. 5, p. 1041–1059, 2020.

FARZAEI, M. H. *et al.* **Curcumin in Liver Diseases : A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and.** 2018.

FERRAZ, L.; PEREIRA, R. P. G.; PEREIRA, A. M. R. DA C. **Tradução do Conhecimento e os desafios contemporâneos na área da saúde: uma revisão de escopo.** Saúde em Debate, v. 43, n. spe2, p. 200–216, 2019.

FILHO, R. *et al.* **Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-10, ISBN: 978-65-5941-622-6.

FILIPPI, C.M.; VON HERRATH, M.G. **Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons.** Diabetes, v. 57, n. 11, p. 2863-2871, 2008.

GIMENES, H. T.; ZANETTI, M. L.; HAAS, V. J. **Factores relacionados a la adhesión del paciente diabético a la terapéutica medicamentosa.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 17, n. 1, p. 46–51, 2009.

GLORIA Y. YEH MPH, M. D. *et al.* **Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes.** Diabetes Care, v. 26, n. 4, p. 1277–1294, 2003.

GORRIL, L. E. *et al.* **Risco das plantas medicinais na gestação: uma revisão dos dados de acesso livre em língua portuguesa.** Arq. Cienc. Saúde UNIPAR, Umuarama, v. 20, n. 1, p. 67-72, jan./abr. 2016.

GUI, Q. F. *et al.* **The Efficacy of Ginseng-Related Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus.** Medicine (United States), v. 95, n. 6, p. 1–10, 2016.

HAGHIGHATDOOST, F.; HARIRI, M. **The effect of green tea on inflammatory mediators: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.** Phytotherapy Research, v. 33, n. 9, p. 2274–2287, 2019.

HAJIMONFAREDNEJAD, M. *et al.* **Cinnamon: A systematic review of adverse events.** *Clinical Nutrition*, v. 38, n. 2, p. 594–602, 2019.

HAJIZADEH-SHARAFABAD, F. *et al.* **Chamomile (*Matricaria recutita* L.) and diabetes mellitus, current knowledge and the way forward: A systematic review.** *Complementary therapies in medicine*, v. 48, p. 102284. 2020

HASSAN, S. T. S.; ŠUDOMOVÁ, M. **Comment on: Effects of nigella sativa on type-2 diabetes mellitus: A systematic review.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 5, 2020.

HESHMATI, J.; NAMAZI, N. **Effects of black seed (*Nigella sativa*) on metabolic parameters in diabetes mellitus: A systematic review.** *Complementary Therapies in Medicine*, v. 23, n. 2, p. 275–282, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2015.01.013>

HUXLEY, R. *et al.* **Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis.** *Archives of Internal Medicine*, v. 169, n. 22, p. 2053–2063, 2009.

IGHODARO, O. M. **Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus.** *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 108, n. September, p. 656–662, 2018.
International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas, 2021.** Página inicial. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 11 de julho de 2022.

IZAR, M. *et al.* **Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-19, ISBN: 978-65-5941-622-6.

JALALI, M. *et al.* **The effects of curcumin supplementation on liver function, metabolic profile and body composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Complementary Therapies in Medicine*, n. December, p. 102283, 2019.

JAMALI, N. *et al.* **Effect of cinnamon supplementation on blood pressure and anthropometric parameters in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials.** *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, v. 14, n. 2, p. 119–125, 2020.

JEON, J.; KIM, J. **Dipstick proteinuria and risk of type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based cohort study.** *Journal of Translational Medicine*, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2021.

JIANG, X.; ZHANG, D.; JIANG, W. **Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of prospective studies.** *European Journal of Nutrition*, v. 53, n. 1, p. 25–38, 2014.

KASEB, F. *et al.* **The effect of chamomile (*Matricaria recutita* L.) infusion on blood glucose, lipid profile and kidney function in Type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial.** *Progress in Food & Nutrition Science*, v. 20, p. 110-118. 2018

KATHURIA, Deepika *et al.* **Biguanides: Species with versatile therapeutic applications.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 219, p. 113378. 2021.

KIM, S. *et al.* **Red ginseng for type 2 diabetes mellitus: A systematic review of randomized controlled trials.** Chinese Journal of Integrative Medicine, v. 17, n. 12, p. 937–944, 2011.

KNAPP, M.; TU, X.; WU, R. **Vascular endothelial dysfunction , a major mediator in diabetic cardiomyopathy.** Acta Pharmacologica Sinica, n. February 2018, p. 1–8, 2019.

KONDO, Y. *et al.* **Effects of coffee and tea consumption on glucose metabolism: A systematic review and network meta-analysis.** Nutrients, v. 11, n. 1, p. 1–16, 2019.

LEAL, F. *et al.* **Medicina complementar e alternativa: uma prática comum entre os pacientes com câncer.** Revista da Associação Médica Brasileira. 54(6): 471-86. 2008

LEE, H.S. **Antiplaquet property of Curcuma longaL. rhizome-derived ar-turmerone.** Bioresource Technology. Vol. 97, pp. 1372-1376. 2006.

LEE, N. H.; SON, C. G. **Systematic Review of Randomized Controlled Trials Evaluating the Efficacy and Safety of Ginseng.** JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies, v. 4, n. 2, p. 85–97, 2011.

LIRA NETO, J. C. G. *et al.* **Prevalence of the metabolic syndrome and its components in people with type 2 diabetes mellitus.** Texto e Contexto Enfermagem, v. 27, n. 3, p. 1–8, 2018.

LOSADA-BARRAGÁN, M. **Physiological effects of nutrients on insulin release by pancreatic beta cells.** Molecular and Cellular Biochemistry, v. 476, n. 8, p. 3127–3139, 2021.

LIU, K. *et al.* **Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials.** American Journal of Clinical Nutrition, v. 99, n. 6, p. 1510–1519, 2014.

MAHMOODI, M. R.; MOHAMMADIZADEH, M. **Therapeutic potentials of Nigella sativa preparations and its constituents in the management of diabetes and its complications in experimental animals and patients with diabetes mellitus: A systematic review.** Complementary Therapies in Medicine, v. 50, n. March, p. 102391, 2020.

MAKARYUS, A. N.; MCFARLANE, S. I. **Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease.** Cleveland Clinic Journal of Medicine, v. 73, n. 1, p. 65–71, 2006.

MALERBI, F. *et al.* **Manejo da retinopatia diabética.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-17, ISBN: 978-65-5941-622-6.

MARTINS, F. S. **Mecanismos de ação da insulina 1 Introdução.** Rev Med (São Paulo). 2006 out.-dez.;85(4) edição comemorativa:124-9, p. 1–13, 2016.

MATTOS, L. *et al.* **Infecção no pé diabético.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-20, ISBN: 978-65-5941-622-6.

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – **RDC 26, de 13 de maio de 2014, Diário Oficial da União, Brasília, 2014.** Disponível em <

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf >.
Acesso em: 04 out, 2022.

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa N° 02 de 13 de maio de 2014, Diário Oficial da União, Brasília, 2014.** Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf>.
Acesso em: 04 out, 2022.

MOHTASHAMI, A.; ENTEZARI, M. H. **Effects of nigella sativa supplementation on blood parameters and anthropometric indices in adults: A systematic review on clinical trials.** Journal of Research in Medical Sciences, v. 21, n. 1, 2016.

MULEY, A.; MULEY, P.; SHAH, M. **Coffee to Reduce Risk of Type 2 Diabetes? : A Systematic Review.** Current Diabetes Reviews, v. 8, n. 3, p. 162–168, 2012.

NAMAZI, N. *et al.* **The effects of Nigella sativa L. on obesity: A systematic review and meta-analysis.** Journal of Ethnopharmacology, v. 219, p. 173–181, 2018.

NAMAZI, N. *et al.* **The impact of cinnamon on anthropometric indices and glycemic status in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials.** Complementary therapies in medicine, v. 43, p. 92-101. 2019

NETTO, P. P. P.; OLIVEIRA, M. S. DE; DE OLIVEIRA, A. P. R. B. **Perfil Farmacoterapêutico De Pacientes Portadores De Diabetes Assistidos Pelo Programa Saúde Da Família De Muriaé – Mg.** Infarma - Ciências Farmacêuticas, v. 25, n. 2, p. 96–101, 2013.

NICOLETTI, M. A.; OLIVEIRA-JUNIOR, M. A.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVARES, A. P. **Principais Interações no uso de medicamentos fitoterápicos.** Infarma, v. 19, n. 1 / 2., p. 32-40. 2007.

PANG, B. *et al.* **Traditional chinese medicine for diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis.** Medicine (United States), v. 99, n. 7, 2020.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. **A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, n. 2, p. 268–278, 2008.

RODACKI, M. *et al.* **Classificação do diabetes.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-65-5941-622-6.

ROLIM, L. *et al.* **Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-14, ISBN: 978-65-5941-622-6.

ROUHI-BOROUJENI, H. *et al.* **Medicinal Plants with Multiple Effects on Cardiovascular Diseases: A Systematic Review.** Current Pharmaceutical Design, v. 23, n. 7, p. 999–1015, 2016.

SÁ, J. *et al.* **Doença renal do diabetes.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-18, ISBN: 978-65-5941-622-6.

SERBAN, C. *et al.* **Effects of supplementation with green tea catechins on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Nutrition*, v. 31, n. 9, p. 1061–1071, 2015.

SHERGIS, J. L. *et al.* **Panax ginseng in Randomised controlled trials: A systematic review.** *Phytotherapy Research*, v. 27, n. 7, p. 949–965, 2013.

SHISHTAR, E. *et al.* **The effect of ginseng (The Genus Panax) on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials.** *PLoS ONE*, v. 9, n. 9, 2014.

SILVA, A.C. B *et al.* **A polifarmácia entre pacientes hipertensos e diabéticos em uma unidade de saúde.** *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(8), e 8006. 2021 <https://doi.org/10.25248/reas.e8006.2021>.

SILVA, C., SOUZA, J. **O farmacêutico na unidade básica de saúde: Atenção farmacêutica ao portador de Diabetes mellitus em uma unidade de saúde pública, no município de Santarém/PA.** *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2017.

SILVA JÚNIOR, W.S., GABBAY, M., LAMOUNIER, R., BERTOLUCI, M. **Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1).** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-5, ISBN: 978-65-5941-622-6.

SUETH-SANTIAGO, V. *et al.* **Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas.** *Quim. Nova*, v. 38, n. 4, p. 538–552, 2015.

TABÁK, A. G. *et al.* **Prediabetes: a high-risk state for diabetes development.** *The Lancet*, v. 379, n. 9833, p. 2279–2290. 2012.

TABRIZI, R. *et al.* **The Effects of Curcumin on Glycemic Control and Lipid Profiles Among Patients with Metabolic Syndrome and Related Disorders: A Systematic Review and Meta- analysis of Randomized Controlled Trials.** p. 3184–3199, 2018.

TANG, X. *et al.* **Panax notoginseng preparations as adjuvant therapy for diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.** *Pharmaceutical Biology*, v. 58, n. 1, p. 138–145, 2020.

THOMAS, C.C.; PHILIPSON, L.H. **Update on diabetes classification.** *Medical Clinics*, v. 99, n. 1, p. 1-16, 2015.

THORNALLEY, P. J.; RABBANI, N. **Protein damage in diabetes and uremia identifying hotspots of proteome damage where minimal modification is amplified to marked pathophysiological effect.** *Free Radical Research*, v. 45, n. 1, p. 89–100, 2011.

TORRES, B. T. *et al.* **Abordaje nutricional del paciente con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica, a propósito de un caso.** *Nutricion Hospitalaria*, v. 34, p. 18–37, 2017

ULBRICHT, C. *et al.* Clinical Evidence of Herb-Drug Interactions: A Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration. **Current Drug Metabolism**, v. 9, n. 10, p. 1063–1120, 2008.

VAN DAM, R. M.; HU, F. B. **Coffee Consumption and risk of type 2 diabetes. A Systematic Review.** Clinician Corner, v. 294, n. 1, p. 97–104, 2005.

WANG, X. *et al.* **Effects of green tea or green tea extract on insulin sensitivity and glycaemic control in populations at risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** Journal of Human Nutrition and Dietetics, v. 27, n. 5, p. 501–512, 2014.

WHITEHEAD, N.; WHITE, H. **Systematic review of randomised controlled trials of the effects of caffeine or caffeinated drinks on blood glucose concentrations and insulin sensitivity in people with diabetes mellitus.** Journal of Human Nutrition and Dietetics, v. 26, n. 2, p. 111–125, 2013.

WOLFRAN, L.; OYAFUSO, M. K.; OSAKI, S. C. **Cetoacidose diabética: Revisão.** Pubvet, v. 13, n. 3, p. 1–7, 2019.

WORKENEH, B.; BAJAJ, M. **The regulation of muscle protein turnover in diabetes.** Int. J. Biochem. Cell Biol., 45:2239–2244; 2013.

XIAO, Zhifang *et al.* **The effect of psyllium consumption on weight, body mass index, lipid profile, and glucose metabolism in diabetic patients: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials.** Phytotherapy Research, v. 34, n. 6, p. 1237-1247. 2020.

ZAKIN, E.; ABRAMS, R.; SIMPSON, D. M. **Diabetic neuropathy. In: Seminars in neurology.** Thieme Medical Publishers. p. 560-569. 2019

APÊNDICES

APÊNDICE A. Roteiro 1: Produtos à base de plantas

No post de hoje iremos abordar o conceito “produto a base de plantas” e seu uso por pessoas com diagnóstico de diabetes *mellitus*.

No Brasil, uma norma (RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014) se definem os produtos a base de plantas como:

Planta medicinal: espécie vegetal (planta) que possui ação terapêutica e é utilizada para fins terapêuticos, ou seja, plantas utilizadas para auxiliar na recuperação e manutenção da saúde.

! O comércio de plantas medicinais é feito exclusivamente por ervanarias e farmácias regulamentadas.

Droga vegetal: planta medicinal inteira ou parte dela (e.g., folhas e caule) que apresenta substâncias responsáveis pelo efeito terapêutico.

! A droga vegetal é diferente da planta *in natura* (fresca), uma vez que a droga vegetal é o produto após a secagem da planta medicinal. [1]

Pode ser: a planta inteira (íntegra), rasurada (quebrada em pedaços menores), triturada ou pulverizada (em forma de pó).

Derivado vegetal: produtos derivados da planta medicinal fresca ou da droga vegetal podendo ser apresentado na forma de extrato, óleo ou cera. Essa classificação não é válida para a cera de origem animal (e.g., cera de abelha). [1]

Fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, apresentado na forma de cápsulas, comprimidos e soluções, com **finalidade de prevenir, curar ou aliviar**, podendo conter compostos de uma ou mais espécies vegetais medicinais. São passíveis de registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou seja, os fitoterápicos podem ser reconhecidos e adequados à legislação sanitária, que serve como controle e regulamentação desses produtos. [1]

! Os fitoterápicos podem ser isentos de prescrição (venda livre), mas também podem ser vendidos sob prescrição médica.[2]

Mas e os produtos à base de plantas?

Dessa forma, o termo popular ‘**produtos à base de plantas**’ faz referência a planta medicinal, droga vegetal, derivado vegetal e fitoterápico.

Os produtos à base de plantas podem ser industrializados (e.g., produzidos por indústrias e adquiridos em farmácias), manipulados e caseiros, e podem ser preparados por meio das técnicas de:

- Decocção: ferver parte da planta junto com a água, normalmente empregada com as partes duras e resistentes, como a casca;
- Infusão: despejar água fervente sobre parte da planta, normalmente empregada com as partes mais frágeis, como folhas; ou
- Maceração: colocar parte da planta em contato com solvente para extrair as substâncias terapêuticas. [1]

Legenda: Mas afinal, você sabe o que são os produtos à base de plantas? Vem conferir!

Referências:

- [1]Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC 26, de 13 de maio de 2014, Diário Oficial da União, Brasília, 2014. Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>. Acesso em: 09 mai, 2022.
- [2] Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa Nº 02 de 13 de maio de 2014, Diário Oficial da União, Brasília, 2014. Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf>. Acesso em: 11 mai, 2022.

APÊNDICE B. Roteiro 2: O que é a diabetes *mellitus* e a sua prevalência no mundo

Diabetes *mellitus* é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia (níveis altos de glicose no sangue) e pode ocorrer devido a defeitos na ação e/ou na secreção de insulina.

A insulina é um hormônio secretado pelas células do pâncreas após a ingestão de glicose (açúcares) e aminoácidos, sendo responsável por aumentar a captação de glicose pelos tecidos. [1] Logo, a insulina possui a função de permitir que o açúcar na corrente sanguínea entre nas células do nosso corpo.

Inicialmente a diabetes *mellitus* era classificada em autoimune (tipo 1) e não autoimune (tipo 2). Apesar de serem as mais frequentes e as que abordaremos nesta série de postagens, também há outros tipos de diabetes, como a gestacional, que é um quadro de hiperglicemia que ocorre durante a gravidez e que na maioria das vezes, após o parto, é normalizado aos valores normais de glicemia (açúcar). [1]

Diabetes *mellitus* tipo 1: pode ser causada por fatores genéticos (e.g., histórico familiar) e ambientais (e.g., infecção viral, como a caxumba). É considerada uma doença autoimune, pois o sistema imunológico do indivíduo ataca (destrói ou danifica) as células do pâncreas e, assim, a produção de insulina é reduzida, podendo ou não parar de ser produzida. [2] [5]

Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2): é caracterizada pela resistência à insulina, que é a diminuição da capacidade deste hormônio de promover a captação de glicose pelas células. Logo, há uma falha das células do pâncreas em compensar a resistência à insulina. [2] A DM2 está frequentemente associada ao risco de obesidade e da síndrome metabólica, que é uma condição caracterizada pela coexistência de algumas alterações metabólicas, como hipertensão arterial e dislipidemia (lipoproteína de alta densidade (HDL) reduzida e triglicerídeos elevados). [3]

A hiperglicemia crônica causada pela diabetes *mellitus* está associada a danos a longo prazo, tais como a perda de função e falência de vários órgãos, especialmente os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Essa perda de função pode resultar em uma maior susceptibilidade a infecções por fungos e bactérias, além de danos à visão, aumento do colesterol e, em casos mais graves, até mesmo óbito. [2]

Segundo a Federação Internacional de Diabetes, no ano de 2021, 537 milhões de adultos possuíam o diagnóstico de diabetes *mellitus* no mundo, englobando os dois tipos descritos

anteriormente, com estimativas para 643 milhões de adultos em 2030 e para 783 milhões em 2045.[4] Ademais, as complicações geradas por essa doença foram responsáveis por 6,7 milhões de óbitos, gerando a estatística de uma morte a cada cinco segundos [4].

Portanto, considerando a alta prevalência dessa doença metabólica, as suas complicações e alta morbimortalidade, entendemos o quão importante é conhecer sobre esse problema de saúde. E, diante desse cenário, ao longo dos últimos anos, os produtos à base de plantas vêm sendo utilizados como uma estratégia interessante no tratamento do diabetes *mellitus*, exercendo um papel importante como coadjuvantes a farmacoterapia.

Hoje começamos uma nova série de postagens sobre a efetividade e segurança no uso de produtos à base de plantas por pessoas com *diabetes mellitus*.

Legenda para o post: Vamos iniciar hoje uma série de postagens abordando a diabetes *mellitus* e o uso de produtos à base de plantas como coadjuvante no tratamento deste problema de saúde. Este primeiro post tem como objetivo introduzir este tema e trazer um panorama do diabetes *mellitus* no mundo atual.

Gostou? Curta, compartilhe e fique ligado nas próximas postagens!

Referências:

- [1] CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. **Vias de sinalização da insulina**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.
- [2] THOMAS, C.C.; PHILIPSON, L.H. **Update on diabetes classification**. Medical Clinics, v. 99, n. 1, p. 1-16, 2015.
- [3] HAN, T.S.; LEAN, M.E.J. **Metabolic syndrome**. Medicine, v. 39, n. 1, p. 24-31, 2011.
- [4] International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas, 2021**. Página inicial. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 15 fev. 2022.
- [5] FILIPPI, C.M.; VON HERRATH, M.G. **Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons**. Diabetes, v. 57, n. 11, p. 2863-2871, 2008.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/ChnbvWNOTFC/>

APÊNDICE C. Roteiro 3: Pré-diabetes

Antes de nos aprofundarmos sobre a diabetes *mellitus*, apresentaremos hoje a pré-diabetes que é uma condição de alto risco para o desenvolvimento deste problema de saúde.

A pré-diabetes é definida por nível de glicemia (açúcares no sangue) superior ao normal (glicemia de jejum com valor < 100 mg/dL), mas inferior ao presente no quadro de diabetes *mellitus* (glicemia de jejum com valor ≥ 126 mg/dL), sendo, portanto, um estado de hiperglicemia intermediária. [1,2]

Atenção! É válido ressaltar que nem todos os indivíduos com pré-diabetes irão desenvolver diabetes *mellitus*, uma vez que o nível de glicemia pode ser revertido aos valores normais. [3]

A pré-diabetes é associada à presença simultânea de resistência à insulina, isto é, a diminuição da capacidade deste hormônio de promover a captação de glicose pelas células (comentada na nossa primeira postagem do tema, volta lá para conferir!) e perda da função das células do pâncreas, responsáveis pela produção da insulina. [1]

Estudos reportaram redução no risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* em indivíduos pré-diabéticos após mudanças no estilo de vida, como a adoção de uma dieta saudável e a prática de exercícios físicos. [4,5]

Entre as mudanças no estilo de vida na reversão do quadro de pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2, destaca-se a prática de exercícios físicos, pois há uma redução significativa na concentração de açúcares no sangue. A redução da glicemia ocorre por meio do aumento da entrada da glicose nos músculos, a qual é utilizada como fonte de energia para o organismo durante as atividades físicas. Desse modo, a prática de exercícios físicos pode ser um coadjuvante na prevenção e no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2. [4,6]

CURIOSIDADE!

A suplementação com pó ou extrato de canela (*Cinnamon* sp.), um produto a base de planta, pode ser utilizada para auxiliar na diminuição dos níveis de glicose no sangue! Isso

porque um dos componentes da canela, chamado cinamaldeído, promove um aumento do número de receptores de glicose nas células dos músculos, o que permite que hajam mais “canais” para a entrada do açúcar que está no sangue. Mas vamos voltar a falar disso, em detalhes, em uma postagem futura. Fique atento! [7,8]

Atenção! Apesar das evidências dos benefícios dos produtos a base de plantas em pacientes pré-diabéticos e pacientes com diabetes *mellitus*, o uso desses produtos deve ser realizado sob o acompanhamento de um profissional da saúde visando a segurança do usuário.

Além disso, a adoção de novos hábitos alimentares também auxilia na prevenção e no tratamento dessa morbidade. Estudos apontam que uma dieta do tipo mediterrânea pode ser recomendada para a prevenção do diabetes *mellitus* tipo 2 em pacientes pré-diabéticos. [5,9]

Hoje vimos que a pré-diabetes é uma condição de hiperglicemia intermediária, com valores de glicose no sangue superior aos valores normais, mas ainda inferiores aos níveis presentes na diabetes *mellitus*. Ademais, também vimos que há intervenções eficazes para a reversão deste quadro, tais como a adoção de dietas saudáveis e a prática de exercícios físicos, além do uso de produtos à base de plantas (sob orientação de um profissional da saúde).

Legenda: Venha conferir mais uma postagem da nossa série! Dessa vez, explicando sobre a pré-diabetes e a importância dos exercícios físicos na prevenção e no tratamento do diabetes *mellitus*.

Referências:

- [1] TABÁK, A. G.; HERDER, C.; RATHMANN, W.; BRUNNER, E. J.; KIVIMÄKI, M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. **The Lancet**. 2012. v. 379, n. 9833, p. 2279-2290.
- [2] International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas, 2021**. Página inicial. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 09 mar. 2022.
- [3] BEULENS, J. W. J. *et al.* Risk and management of pre-diabetes. **European journal of preventive cardiology**, 2019. v. 26, n. 2_suppl, p. 47-54.
- [4] GLECHNER, Anna *et al.* Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. **Primary care diabetes**, 2018. v. 12, n. 5, p. 393-408.
- [5] UUSITUPA, Matti *et al.* Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, 2019. v. 11, n. 11, p. 2611.
- [6] PEIRCE, N. S. Diabetes and exercise. **British Journal of Sports Medicine**. 1 jun. 1999. v. 33, n. 3, p. 161-172.
- [7] NAMAZI, Nazli *et al.* The impact of cinnamon on anthropometric indices and glycemic status in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Complementary therapies in medicine**, 2019. v. 43, p. 92-101.
- [8] NIKZAMIR, Abdollahim *et al.* Expression of glucose transporter 4 (GLUT4) is increased by cinnamaldehyde in C2C12 mouse muscle cells. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, 2014. v. 16, n. 2.

[9] BACH-FAIG, Anna *et al.* Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. **Public health nutrition**, 2011. v. 14, n. 12A, p. 2274-2284.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

https://www.instagram.com/p/ChvJ0H0Oy___/

APÊNDICE D. Roteiro 4: Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na diabetes *mellitus* (parte 1)

Como vimos no último post, a diabetes *mellitus* é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia (níveis altos de glicose no sangue) e que pode ocorrer devido a defeitos na ação e/ou na secreção de insulina. Hoje iremos apresentar quais são as consequências desses defeitos para o nosso organismo.

Quais são as consequências da falta ou da redução da ação de insulina no organismo?

A insulina é o hormônio responsável por aumentar a captação de glicose pelos tecidos e a sua falta de produção ou de ação faz com que o organismo ‘entenda’ que está faltando glicose, uma vez que esta é utilizada como fonte de energia para nossas células. Sem essa fonte de energia, o organismo ativa outros mecanismos de produção e liberação de glicose, como a produção de glicose pelo fígado. Com isso, o quadro hiperglicêmico é aumentado. [1]

Atenção! É válido ressaltar que o quadro hiperglicêmico pode ser agravado em pessoas com dietas ricas em gorduras e carboidratos, como por exemplo, doces e massas.

A planta medicinal *Nigella sativa* (cominho preto) apresenta efetividade na redução da glicose sanguínea, além de reduzir os desfechos negativos decorrentes da alta concentração de açúcares no sangue. [2] Um estudo envolvendo a *Nigella sativa* demonstrou que esta planta medicinal contribui no controle glicêmico (níveis de glicose) devido sua ação antioxidante que auxilia na melhora da função das células do pâncreas (células β pancreáticas), que são as responsáveis pela liberação de insulina. Com isso, a *Nigella sativa* também pode auxiliar no quadro de resistência à insulina e pode ser combinada com os antidiabéticos orais. [2]

Quais são as consequências da hiperglicemia aos rins?

Em decorrência da filtração do sangue rico em glicose pelos rins, também pode ser observada a presença de glicose na urina (glicosúria). [1] A grande quantidade de glicose filtrada pelos rins acarreta em um aumento na quantidade de água filtrada pelos mesmos, processo denominado diurese osmótica. Como consequência, podemos observar dois sintomas do diabetes *mellitus*: aumento do volume urinário (poliúria) e sede excessiva (polidipsia) devido

à grande perda de água. [3,4] Ainda, com a falta de captação da glicose pelos tecidos, o indivíduo pode sentir cansaço e fome aumentada (polifagia), que é um mecanismo ativado pelo corpo na tentativa de alcançar níveis de glicose adequados. [4] A perda excessiva de água por meio da urina também pode causar desidratação, o que aumenta ainda mais a concentração de glicose no sangue. Esse aumento na concentração de glicose no sangue pode levar à insuficiência circulatória periférica, pois há uma maior dificuldade de oxigenação dos tecidos, principalmente, em órgãos mais sensíveis com vasos sanguíneos de menor calibre como cérebro (neuropatia), retina (retinopatia) e rins (nefropatia), acompanhado de um quadro de hipotensão arterial (diminuição da pressão arterial). [5,6] Nesse contexto, a planta medicinal *Cornus officinalis* (Corni Fructu), amplamente utilizada na medicina tradicional chinesa, auxilia no funcionamento dos rins aumentando e melhorando a eficiência da filtração glomerular (passagem de parte do plasma sanguíneo para os rins). Logo, essa planta medicinal é efetiva na eliminação de compostos pela urina e pode assim auxiliar na manutenção da pressão arterial em pessoas com diagnósticos de diabetes. [7]

Na nossa próxima postagem abordaremos outras consequências metabólicas da falta ou da redução da ação de insulina no organismo, como alterações no metabolismo de lipídeos e proteínas e plantas medicinais que podem ser indicadas nessas condições.

Referências:

- [1] MARTINS, F. S. MECANISMOS DE AÇÃO DA INSULINA 1 Introdução. Rev. Med (São Paulo). 2006 out.-dez.;85(4) edição comemorativa:124-9, p. 1–13, 2016.
- [2] HASSAN, S. T. S.; ŠUDOMOVÁ, M. Comment on: Effects of nigella sativa on type-2 diabetes mellitus: A systematic review. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n. 5, 2020.
- [3] MAKARYUS, A. N.; MCFARLANE, S. I. Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. Cleveland Clinic Journal of Medicine, v. 73, n. 1, p. 65–71, 2006.
- [4] BETTENCOURT-SILVA, R. et al. Diabetes-related symptoms, acute complications and management of diabetes mellitus of patients who are receiving palliative care: A protocol for a systematic review. BMJ Open, v. 9, n. 6, p. 1–5, 2019.
- [5] THORNALLEY, P. J.; RABBANI, N. Protein damage in diabetes and uremia identifying hotspots of proteome damage where minimal modification is amplified to marked pathophysiological effect. Free Radical Research, v. 45, n. 1, p. 89–100, 2011.
- [6] PANG, B. et al. Traditional chinese medicine for diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. Medicine (United States), v. 99, n. 7, 2020.
- [7] ZHANG, L. et al. Chinese herbal medicine for diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. BMJ Open, v. 9, n. 4, p. 1–13, 2019.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

https://www.instagram.com/p/ChvJ0H0Oy___/

APÊNDICE E. Roteiro 5: Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na diabetes *mellitus* (parte 2)

Diabetes mellitus e o metabolismo de lipídios

Em pessoas com diagnóstico de diabetes *mellitus* são observadas alterações no metabolismo de lipídios (gorduras), o que pode acarretar no desenvolvimento de dislipidemia (níveis elevados de lipídios no sangue). [1]

Mas como acontece o aumento de lipídios no sangue de pessoas com *diabetes mellitus*?

A insulina é um hormônio que atua inibindo o processo de degradação de lipídios e na sua ausência ou defeitos em sua ação há um aumento da degradação dos lipídios, o que acarreta no aumento do aporte de gorduras e seus derivados como ácidos graxos, triglicérides, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na corrente sanguínea. [2, 3]

Com a liberação excessiva de ácidos graxos na corrente sanguínea há redução da sensibilidade à insulina no tecido muscular, também contribuindo para o quadro de hiperglicemia [1] e para o aumento da produção de VLDL [1]. Essa alteração é responsável pela diminuição do armazenamento de colesterol e triglicérides pelos tecidos, permanecendo estes em níveis aumentados no sangue [1,2]

Vamos lembrar o que é o VLDL e o LDL?

- **VLDL**: possui a função de transportar triglicerídeos e colesterol pela corrente sanguínea para serem armazenados e utilizados como fonte de energia. É conhecido como colesterol “ruim”, pois a sua baixa densidade faz com que se deposite na parede das artérias, o que pode causar uma doença conhecida como aterosclerose (acúmulo de gordura nas artérias). [4, 6]

- **LDL**: assim como o VLDL, também é considerado um colesterol “ruim” e quando em altas concentrações na corrente sanguínea, também pode se depositar na parede interna das artérias, obstruindo o fluxo sanguíneo e podendo causar, por exemplo, infarto e acidente vascular cerebral (derrame). [4,6]

No fígado também ocorre a degradação de lipídios e seus derivados em corpos cetônicos, que são produtos da degradação de lipídios para obtenção de glicose, causando um quadro de hipercetonemia, que é o aumento de corpos cetônicos no sangue. [2] A hipercetonemia pode causar acidose metabólica e cetonúria, que é o aumento de corpos

cetônicos na urina, o que também provoca um aumento do volume urinário e pode levar a quadros de desidratação, coma e morte. [4]

Neste contexto podemos citar duas plantas medicinais que podem ser efetivas na regulação do perfil lipídico quando associadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com diagnóstico de diabetes: [5,6]

- *Crocus sativus* (açafrão verdadeiro)
- *Purslane* também conhecida como *Portulaca oleracea* (Beldroega)

A suplementação com essas plantas medicinais auxilia na redução dos níveis sanguíneos de triglicerídeos e o colesterol “ruim” (VLDL e LDL), reduzindo os desfechos negativos que este quadro de dislipidemia pode acarretar na saúde de pacientes com diagnóstico de diabetes.

O açafrão verdadeiro inibe a lipase pancreática, enzima responsável por quebrar a gordura da alimentação em moléculas menores, e aumenta os níveis de adiponectina, um hormônio que atua no fígado reduzindo a síntese de gorduras e de glicose. Logo, o uso dessa planta medicinal reduz os os níveis séricos de glicose e gordura livres. [6, 7]

A Beldroega possui alto teor de ácidos graxos ômega-3, que são responsáveis pela melhora da ação da insulina e do perfil lipídico, uma vez que aumentam níveis séricos do colesterol “bom” (lipoproteínas de alta densidade (HDL)) e reduzem os níveis do colesterol “ruim” (LDL). Além disso, a Beldroega possui um componente ativo chamado beta-sitosterol que possui ação redutora dos níveis de colesterol e LDL. [3, 8]

Atenção! O uso de plantas medicinais não é isento de eventos adversos (riscos de segurança) e esse uso deve ser acompanhado por um profissional da saúde!

Referências

- [1] PINHO, L. DE *et al.* Hipertensão e dislipidemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão integrativa. *Revista Norte Mineira de Enfermagem*, v. 4, n. 1, p. 87–101, 2015.
- [2] ARORA, M. *et al.* A Study on Lipid Profile and Body Fat in Patients with Diabetes Mellitus. *The Anthropologist*, v. 9, n. 4, p. 295–298, 2007.
- [3] HADI, A. Effect of purslane on blood lipids and glucose : A systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials. v. 2030, n. September, p. 1–10, 2018.
- [4] HILL, M. F.; BORDONI, B. Hyperlipidemia. *StatPearls*, 8 fev. 2022.
- [5] BARONE, B. *et al.* Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. n. 6, 2007.
- [6] GIANNOULAKI, P. *et al.* Impact of *Crocus sativus* L. on metabolic profile in patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome: A systematic review. *Nutrients*, v. 12, n. 5, 2020.
- [7] TOMAS, E. *et al.* Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v.99, p.16309-16313, 2002
- [8] SAEIDNIA, S. *et al.* The Story of Beta-sitosterol- A Review. *European Journal of Medicinal Plants*, v. 4, n. 5, p. 590–609, 2014.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/CiTnndIO22q/>

APÊNDICE F. Roteiro 6: Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na diabetes *mellitus* (parte 3)

Diabetes mellitus e a síntese de proteínas

A ausência de insulina ou defeitos na sua ação diminuem a velocidade da produção de proteínas, o que irá interferir na formação e na manutenção de fibras musculares, além de aumentar a velocidade de degradação muscular (catabolismo proteico) e perda de massa muscular. [1,2]

A degradação muscular irá fornecer ao fígado substrato para a produção de glicose, o que pode aumentar o quadro hiperglicêmico e liberar na corrente sanguínea produtos da degradação de proteínas como ureia e amônia. O aumento de ureia na corrente sanguínea pode levar a sintomas de fraqueza, sonolência, dores de cabeça e confusão mental. [2]

A degradação de proteínas também resulta no aumento proteínas e nitrogênio filtrado pelos rins (devido a composição dos produtos de degradação das proteínas), o que favorece o aumento do volume urinário, e consequentemente, a perda de água e eletrólitos (e.g., de potássio), podendo desencadear um quadro de desidratação. Além disso, a presença de proteínas na urina (proteinúria), quando em condições crônicas, pode acarretar em um quadro de insuficiência renal aguda. [2,3]

Neste contexto podemos citar duas plantas medicinais amplamente utilizadas na medicina tradicional chinesa, tais como a *Rhizoma Dioscoreae* (SanYak) e *Cornus officinalis* (Corni Fructus), que podem ser efetivas na redução de proteínas na urina quando associadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*. O uso racional dessas plantas auxilia na manutenção do tecido muscular por meio do controle do suprimento de glicose e gorduras no tecido, melhorando a oxigenação e reduzindo a resistência à insulina.[4]

Curiosidade! Ao mesmo tempo que pessoa com diagnóstico de diabetes sente mais fome (polifagia) devido a tentativa de o corpo repor os níveis de glicose nos tecidos, também pode se observar uma perda rápida de peso em decorrência do processo de degradação muscular, além da degradação do tecido adiposo, como vimos no post anterior. [1]

Resumindo os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na diabetes *mellitus*:

Quando há falta de insulina ou defeitos em sua ação, não há captação de glicose pelos tecidos e, com isso, o corpo ‘entende’ que está faltando glicose e ativa mecanismos para suprir a necessidade energética, uma vez que a glicose é fundamental para a energia e manutenção dos tecidos.

Estes mecanismos englobam a conversão da reserva de glicose no corpo (glicogênio) em glicose livre que será liberada na corrente sanguínea, produção de glicose pelo fígado, além de degradação de lipídeos e proteínas. No entanto, esses mecanismos apresentam metabólitos e formação de produtos que acarretam no agravamento do quadro hiperglicêmico e aparecimento de sinais e sintomas (e.g., perda de peso, aumento do volume urinário e fome excessiva), além de outras comorbidades (e.g., dislipidemia).

Referências:

- [1]WORKENEH, B.; BAJAJ, M. The regulation of muscle protein turnover in diabetes. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*; 45:2239–2244; 2013
- [2] TORRES, B. T.; JÁUREGUI, O. I.; DE LUIS ROMÁN, D. A. Abordaje nutricional del paciente con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica, a propósito de un caso. *Nutricion Hospitalaria*, v. 34, p. 18–37, 2017.
- [3] JEON, J.; KIM, J. Dipstick proteinuria and risk of type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Translational Medicine*, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2021.
- [4] TIAN, J. *et al.* Evidence and potential mechanisms of traditional Chinese medicine for the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 21, n. 8, p. 1801–1816, 2019.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/CjEJDMGO3LZ/>

APÊNDICE G. Roteiro 7: Diabetes *mellitus* e a influência do estresse oxidativo

Como vimos nas postagens anteriores, são observadas alterações no metabolismo de carboidratos (açúcares), lipídios (gorduras) e proteínas em indivíduos com diagnóstico de diabetes *mellitus*. Essas alterações, por sua vez, podem estar associadas ao desenvolvimento de complicações e agravamento à saúde, além de estarem relacionadas ao aumento da taxa de mortalidade destes pacientes. [1, 2]

Na postagem de hoje iremos apresentar sobre o **estresse oxidativo**, uma complicação da hiperglicemia crônica (aumento da glicose no sangue por longos períodos), e suas consequências ao paciente com diagnóstico de diabetes.

A hiperglicemia crônica está associada ao aumento da produção e liberação de radicais livres, que são moléculas instáveis, altamente reativas e que tendem a se associar de maneira rápida a outras moléculas. [3] Ao se ligar em outras moléculas, tais como lipídios e proteínas, os radicais livres possuem a capacidade de modificar as propriedades químicas e funcionais dessas moléculas, acarretando em um quadro de estresse oxidativo nas células. Este estresse é decorrente do desequilíbrio entre a geração de radicais livres e a supressão dos sistemas de defesa antioxidante, assim, contribuindo para o desenvolvimento e progressão das complicações diabéticas como neuropatia, retinopatia, nefropatia e doenças vasculares periféricas, que serão abordadas nas próximas postagens. [2,3]

Os radicais livres possuem a capacidade de atacar as células beta das ilhotas pancreáticas, que são responsáveis por sintetizar e secretar o hormônio insulina, prejudicando o funcionamento do pâncreas e comprometendo ainda mais a quantidade e a qualidade da insulina secretada. A presença de radicais livres também estimula a liberação de substâncias pró-inflamatórias, estabelecendo um quadro inflamatório e atuando na piora da saúde destes pacientes. [4,5]

Neste contexto podemos citar uma planta medicinal que pode ser efetiva na redução do quadro de estresse oxidativo nas células quando associada ao tratamento medicamentoso em pacientes com diagnóstico de diabetes, sendo ela: *Camellia sinensis* (Chá verde).

A *Camellia sinensis* atua no controle do nível glicêmico (de açúcar), além de reduzir o quadro inflamatório e oxidativo instalado devido a hiperglicemia crônica.

Os componentes do chá verde podem [6, 7]

- Reduzir a glicemia de jejum;
- Aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias (e.g. *IL-10*) □ atuam na defesa do estresse oxidativo no organismo e previnem o quadro inflamatório. [8, 9]

- Diminuir a presença de citocinas pró-inflamatórias (e.g. *IL-1*, *IL-6*, e *TNF- α*) □ atuam no quadro inflamatório. [8, 9]

- Reduzir a proteína C reativa □ proteína associada a eventos cardiovasculares (e.g., infarto e acidente vascular cerebral). [9]

Resumindo:

O chá verde possui compostos que reduzem o risco de desenvolvimento e progressão das complicações do diabetes *mellitus* associadas ao quadro inflamatório e estresse oxidativo instalados devido a hiperglicemia crônica.

Fiquem atentos que nas próximas postagens iremos abordar detalhadamente as complicações do diabetes *mellitus*!

Referências:

- [1] HASSAN, S. T. S.; ŠUDOMOVÁ, M. Effects of nigella sativa on type-2 diabetes mellitus: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 5, 2020.
- [2] WORKENEH, B.; BAJAJ, M. The regulation of muscle protein turnover in diabetes. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*; 45:2239–2244; 2013
- [3] IGHODARO, O. M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 108, n. September, p. 656–662, 2018.
- [4] LOSADA-BARRAGÁN, M. Physiological effects of nutrients on insulin release by pancreatic beta cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 476, n. 8, p. 3127–3139, 2021.
- [5] KNAPP, M.; TU, X.; WU, R. Vascular endothelial dysfunction , a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, n. February 2018, p. 1–8, 2019.
- [6] ASBAGHI, O. *et al.* The effect of green tea on C-reactive protein and biomarkers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 46, n. August, p. 210–216, 2019.
- [7] XU, R. *et al.* Effects of green tea consumption on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition and Metabolism*, v. 17, n. 1, p. 1–13, 2020.
- [8] TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IMMUNOTHERAPY, I. I.-. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. p. 1–16, 2017.
- [9] LIBBY, P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 70, n. 18, p. 2278–2289, 2017.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/CjJpEf7Nx7n/>

APÊNDICE H. Roteiro 8: Complicações associadas a diabetes *mellitus* não controlada

No post de hoje serão abordados alguns riscos associados a diabetes *mellitus* não controlada, especialmente quando não há o acompanhamento de profissionais da saúde e intervenções em saúde sendo realizadas ou conduzidas corretamente (e.g., uso correto de antidiabéticos e controle da alimentação).

Doença renal diabética (nefropatia diabética): é uma doença progressiva caracterizada pela redução da função renal devido aos níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia).

As alterações resultantes do estresse oxidativo (comentado detalhadamente no nosso post anterior) causam maior filtração (hiperfiltração glomerular) e pressão no glomérulo (hipertensão glomerular), além do aumento do tamanho dos rins (hipertrofia renal), acarretando em perda de albumina - uma proteína - na urina (albuminúria). [1]

Para você saber: glomérulo é a rede de pequenos vasos sanguíneos (capilares) pelo qual o sangue passa para ser filtrado nos rins.

Curiosidade!

A planta *Ginkgo biloba*, conhecida popularmente apenas como Ginkgo, pode auxiliar no quadro de diabetes *mellitus* e nefropatia diabética. Quando associado a farmacoterapia, o extrato de Ginkgo reduziu a hemoglobina glicada e glicemia de jejum dos pacientes com diagnóstico de diabetes, pois melhorou a função das células pancreáticas e promoveu maior produção de insulina. [2,3] Uma revisão sistemática também reportou que o uso do extrato dessa planta medicinal pode reduzir a albumina na urina e melhorar a função renal. [2]

Retinopatia diabética: é causada por danos aos vasos sanguíneos do olho (retina) e pode comprometer a visão da pessoa com diagnóstico de diabetes *mellitus*. Esse dano aos vasos sanguíneos ocorre pelos níveis de glicemia altos e não controlados.

O Ginkgo, citado anteriormente, também é efetivo na prevenção de avanços da retinopatia diabética e redução da sua prevalência. O uso dessa planta medicinal pode reduzir o estresse oxidativo que possui um papel importante nessa complicação do diabetes *mellitus*. [4]

Neuropatia periférica diabética: é o comprometimento do funcionamento dos nervos periféricos e está associada à várias outras complicações, incluindo falta de sono, depressão e

úlceras nos pés (ferida na parte inferior do pé). [5] O Ginkgo também pode auxiliar nessa complicação, melhorando o fluxo sanguíneo e a microcirculação evitando o comprometimento dos nervos. [6,7]

Atenção! Apesar das evidências dos efeitos terapêuticos dos produtos a base de plantas em pacientes pré-diabéticos e com diagnóstico de diabetes *mellitus*, o uso desses produtos deve ser realizado sob o acompanhamento de um profissional da saúde visando a segurança do paciente.

Legenda: Neste post da nossa série sobre diabetes *mellitus*, abordamos as complicações desse problema de saúde quando não controlado e os benefícios do uso do Ginkgo.

Links das postagens citada: <https://www.instagram.com/p/CRhs-dunCLu/> e <https://www.instagram.com/p/CSz7JVAfk-I/>

Referências:

- [1] UMANATH, K.; LEWIS, J. B. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. **American journal of kidney diseases**, 2018, v. 71, n. 6, p. 884-895.
- [2] ZHANG, Lei *et al.* Ginkgo biloba extract for patients with early diabetic nephropathy: a systematic review. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013.
- [3] AZIZ, Tavga Ahmed *et al.* The efficacy and safety of Ginkgo biloba extract as an adjuvant in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Drug design, development and therapy**, 2018, v. 12, p. 735.
- [4] ZHAO, Yue *et al.* The improvement of oxidative stress by two proprietary herbal medicines in type 2 diabetes. **Complementary Therapies in Medicine**, 2018, v. 40, p. 120-125.
- [5] ZAKIN, E.; ABRAMS, R.; SIMPSON, D. M. Diabetic neuropathy. In: **Seminars in neurology**. Thieme Medical Publishers, 2019. p. 560-569.
- [6] TIAN, J.; LIU, Y.; CHEN, K. Ginkgo biloba extract in vascular protection: molecular mechanisms and clinical applications. **Curr Vasc Pharmacol**, v. 15, n. 6, p. 532-548, 2017.
- [7] SUNG, Jin-Hee *et al.* Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents the ischemic brain injury-induced decrease in parvalbumin expression. **Laboratory animal research**, 2012, v. 28, n. 2, p. 77-82.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/CjlsHsKuWor/>

APÊNDICE I. Roteiro 9: Antidiabéticos orais

Nessa postagem iremos abordar algumas classes farmacológicas comumente prescritas no tratamento de pessoas com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 e os benefícios desses medicamentos associados ao uso da planta medicinal *Nigella sativa*.

Sulfonilureias

São consideradas primeira linha para o tratamento do diabetes *mellitus* e atuam por meio da estimulação da secreção de insulina pelas células pancreáticas. [1]

Exemplo: glimepirida.

A planta medicinal *Nigella sativa*, conhecida popularmente como cominho preto, pode melhorar o controle glicêmico, bem como reduzir a resistência à insulina e aumentar os níveis de insulina sérica quando associada aos antidiabéticos orais. [2]

! A *Nigella sativa* melhora a função das células pancreáticas.

Biguanidas

Atuam reduzindo a produção de glicose (gliconeogênese) pelo fígado. [3]

Exemplo: metformina.

A associação entre o medicamento metformina e a *Nigella sativa*, seja na sua forma em óleo ou em pó, pode reduzir a glicemia de jejum e os níveis de hemoglobina glicada, uma forma da hemoglobina presente nas hemácias, formada por reações no organismo quando o nível de glicose no sangue está elevado. [4]

! A *Nigella sativa* reduz a gliconeogênese. [5]

Tiazolidinedionas

É a classe de medicamentos que trata exclusivamente a **resistência à insulina**, condição metabólica que está diretamente associada à incidência da diabetes *mellitus* tipo 2. Essa classe melhora a utilização da glicose pelas células. [6]

Exemplo: rosiglitazona.

Uma revisão sistemática avaliou os efeitos do uso da *Nigella sativa* associada à rosiglitazona, foi observado redução da glicemia de jejum e pós-prandial e da resistência à insulina.

! *Nigella sativa* aumenta a secreção de insulina e diminui a gliconeogênese. [7]

Atenção! Apesar das evidências dos benefícios da associação da *Nigella sativa* a farmacoterapia do diabetes *mellitus*, esse uso deve ser realizado sob o acompanhamento de um profissional da saúde visando à segurança medicamentosa.

Legenda: Hoje iremos abordar alguns antidiabéticos orais e seus usos associados com produtos a base de plantas.

Referências:

- [1] LV, Wei *et al.* Mechanisms and characteristics of sulfonylureas and glinides. **Current topics in medicinal chemistry**, 2020, v. 20, n. 1, p. 37-56.
- [2] HAMDAN, A.; HAJI IDRUS, R.; MOKHTAR, M. H.. Effects of *Nigella sativa* on type-2 diabetes mellitus: a systematic review. **International journal of environmental research and public health**, 2019, v. 16, n. 24, p. 4911.
- [3] KATHURIA, Deepika *et al.* Biguanides: Species with versatile therapeutic applications. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2021, v. 219, p. 113378.
- [4] DARYABEYGI-KHOTBEHSARA, Reza *et al.* *Nigella sativa* improves glucose homeostasis and serum lipids in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Complementary therapies in medicine**, 2017 v. 35, p. 6-13, 2017.
- [5] HOUCHER, Zahira *et al.* Effects of methanolic extract and commercial oil of *Nigella sativa* L. on blood glucose and antioxidant capacity in alloxan-induced diabetic rats. **Pteridines**, 2007, v. 18, n. 1, p. 8-18.
- [6]LEBOVITZ, H. E. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. **Current diabetes reports**, 2019, v. 19, n. 12, p. 1-13.
- [7] HESHMATI, J.; NAMAZI, N.. Effects of black seed (*Nigella sativa*) on metabolic parameters in diabetes mellitus: **A systematic review. Complementary therapies in medicine**, 2015, v. 23, n. 2, p. 275-282.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/Cjqxr6mucD8/>

APÊNDICE J. Roteiro 10: Insulina e o uso de produtos à base de plantas

No post anterior vimos algumas classes de antidiabéticos orais e os benefícios do uso desses medicamentos associado a produtos à base de plantas, como a *Nigella sativa*, por pessoas com diagnóstico de diabetes *mellitus*. No post de hoje iremos abordar sobre o uso da insulina exógena, ou seja, aquela não produzida pelo corpo, além de apresentar algumas plantas medicinais que possuem ação sobre a insulina endógena, ou seja, aquela produzida pelo corpo.

Como apresentado em nosso primeiro post, a insulina é o hormônio responsável por aumentar a captação de glicose (açúcar) pelos tecidos e a sua falta de produção ou de ação leva a um quadro de hiperglicemia (aumento de açúcar no sangue). [1]

A insulina exógena é utilizada no tratamento usual de pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 (autoimune). No entanto, alguns pacientes diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 (não autoimune) também podem fazer uso de insulina em combinação com antidiabéticos orais. Nestes casos, o uso da insulina por pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 está relacionado ao avanço da doença e a redução da capacidade das células do pâncreas em produzir insulina, resultando na diminuição ou até mesmo no fim da produção de insulina. [2]

Você conhece os tipos de insulinas existentes?

Essas são algumas disponíveis no mercado:

Insulina de ação ultrarrápida

Exemplos: Lispro, Asparte e Glulisina

Por possuir início de ação quase imediato pode ser aplicada em até 30 minutos antes das refeições ou logo após comer. Ajuda a manter os níveis de glicose (açúcares) estáveis após a ingestão de alimentos e em picos glicêmicos ao longo do dia. [3]

Insulina de ação rápida

Exemplo: Insulina regular humana (Novolin® e Humulin®)

Deve ser aplicada de 20 a 30 minutos antes das refeições, evitando assim, picos de glicemia (açúcar) após as refeições. [3]

Insulina de ação intermediária

Exemplo: Insulina NPH

Como seu efeito pode durar de 12 a 20 horas, deve ser utilizada de uma a duas vezes ao dia para evitar quadros de hipoglicemia (redução acentuada nos níveis de açúcar no sangue). [3]

Insulina de longa ação

Exemplos: Glargina e o Detemir

Como seu efeito pode durar de 20 a 24 horas, deve ser aplicada uma vez ao dia e utilizada para manter uma quantidade constante de insulina no sangue, o que imita a insulina produzida pelo nosso corpo, ou seja, basal, e mínima ao longo do dia. [3]

Neste contexto, podemos citar duas plantas medicinais, como *Panax ginseng* (ginseng) e *Nigella sativa* (cominho preto), que podem ser utilizadas como coadjuvantes no manejo do diabetes *mellitus*, principalmente do tipo 2, pois apresentam ação nos níveis de insulina endógena, ou seja, aquela produzida pelo corpo.

O extrato seco de *Panax ginseng* (Ginseng) apresenta efeito protetor nas células pancreáticas, reduzindo o estresse oxidativo e prevenindo a morte dessas células, além de promover um aumento na secreção de insulina endógena e melhorando assim, o perfil glicêmico. [4]

(foto da capa da postagem de estresse oxidativo)

! Relembrando: o estresse oxidativo está associado à hiperglicemia crônica (aumento da glicose no sangue por longos períodos), a qual relaciona-se com o aumento da produção e liberação de radicais livres, que são moléculas instáveis, altamente reativas e que tendem a se ligar de maneira rápida a outras moléculas □ Como resultado, o estresse oxidativo pode levar ao desenvolvimento ou progressão de complicações do diabetes, tais como neuropatia (dano aos nervos), retinopatia (dano à retina) e nefropatia (dano aos rins). [5,6]

A utilização de *Nigella sativa* (cominho preto), nas apresentações de cápsulas, extratos e/ou chás, também desempenha ação na redução do estresse oxidativo, auxiliando na manutenção da função de células pancreáticas e, conseqüentemente, auxiliando na produção e liberação da insulina endógena. Somado a isso, a *Nigella sativa* também pode reduzir a absorção intestinal de glicose, o que também contribui para o controle glicêmico em pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*. [7]

As plantas medicinais *Panax ginseng* (Ginseng) e *Nigella sativa* (cominho) apresentam bom perfil de segurança e tolerabilidade ao uso, mesmo que em associação com outros

medicamentos antidiabéticos, porém o seu uso deve ocorrer de forma racional e sob orientação de um profissional da saúde, visto que o uso irracional pode causar o surgimento de eventos adversos, como por exemplo, picos de hipoglicemia (redução acentuada dos níveis de açúcar no sangue). [8]

Referências:

- [1] MARTINS, F. S. MECANISMOS DE AÇÃO DA INSULINA 1 Introdução. Rev Med (São Paulo). 2006 out.-dez.;85(4) edição comemorativa:124-9, p. 1–13, 2016.
- [2] Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 16 de maio de 2022.
- [3] PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A evolução da insulino terapia no diabetes melito tipo 1. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, n. 2, p. 268–278, 2008.
- [4] LEE, N. H.; SON, C. G. Systematic Review of Randomized Controlled Trials Evaluating the Efficacy and Safety of Ginseng. JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies, v. 4, n. 2, p. 85–97, 2011.
- [5] WORKENEH, B.; BAJAJ, M. The regulation of muscle protein turnover in diabetes. Int. J. Biochem. Cell Biol.; 45:2239–2244; 2013
- [6] IGHODARO, O. M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomedicine and Pharmacotherapy, v. 108, n. September, p. 656–662, 2018.
- [7] MOHTASHAMI, A.; ENTEZARI, M. H. Effects of nigella sativa supplementation on blood parameters and anthropometric indices in adults: A systematic review on clinical trials. Journal of Research in Medical Sciences, v. 21, n. 1, 2016.
- [8] SILVEIRA, P., BANDEIRA, M. e ARRAIS, P. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. Revista Brasileira de Farmacognosia. 18, Vol. 4, pp. 618-626. 2008.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/CkJm1wYvNbc/>

APÊNDICE K. Roteiro 11: Produtos à base de plantas e seu uso na diabetes *mellitus*

Vamos lembrar o que são os produtos à base de plantas?

A terminologia ‘**produtos a base de plantas**’ faz referência a planta medicinal, droga vegetal, derivado vegetal ou fitoterápico.

Os produtos a base de plantas vêm sendo utilizados como adjuvantes (tratamento auxiliar ao tratamento convencional para melhor resposta do paciente frente a um problema de saúde) da farmacoterapia de diversos problemas de saúde, incluindo do diabetes *mellitus*.

Anteriormente nós explicamos a diabetes *mellitus*, as mudanças que acontecem no corpo da pessoa que possui o diagnóstico de diabetes e um pouco sobre o tratamento medicamentoso. Agora iniciaremos uma série de postagens sobre os benefícios do uso de produtos a base de plantas associado a farmacoterapia do diabetes *mellitus* □ **e sempre utilizando evidências científicas!**

***Cinnamon* sp (canela)**

Um exemplo de produto a base de planta utilizado como adjuvante na farmacoterapia do diabetes *mellitus* é a canela, (*Cinnamon* sp), que auxilia na diminuição dos níveis de glicose (açúcar) no sangue. [1]

O efeito anti-diabético observado após a utilização da canela se deve ao aumento dos níveis séricos de insulina, à diminuição da resistência à insulina e também do aumento da expressão de receptores de glicose (canais para que o açúcar entre nas células com mais facilidade). [1]

! Relembrando: a insulina é responsável por permitir que o açúcar na corrente sanguínea entre nas células do nosso corpo.

***Matricaria recutita* L (camomila)**

Preparações com camomila, (*Matricaria recutita* L), como chás e extratos aquosos e etanólicos, auxiliam no controle glicêmico, com diminuição na glicemia de jejum e glicemia pós-prandial (após alimentação) e na hemoglobina glicada, uma forma da hemoglobina presente nas hemácias, formada por reações no organismo quando o nível de glicose no sangue está elevado. [2]

Os efeitos antidiabéticos da camomila são possivelmente devido ao aumento da sensibilidade à insulina e indução da utilização da glicose pelas células do fígado, diminuindo assim a gliconeogênese (formação de glicose pelo fígado). [3] Além disso, as substâncias presentes

nessas preparações com camomila estão correlacionadas com a diminuição do estresse oxidativo, condição presente na diabetes *mellitus*, devido à suas características antioxidantes. [2]

Os produtos à base de plantas de canela e de camomila serão abordados com mais detalhes nas próximas postagens.

! Apesar das evidências dos benefícios da associação dos produtos à base de plantas à farmacoterapia do diabetes *mellitus*, seu uso deve ser acompanhado de um profissional da saúde visando à segurança medicamentosa, uma vez que, mesmo sendo produtos naturais, ainda há riscos de eventos adversos e interações medicamentosas.

Legenda: Agora que já apresentamos o diabetes *mellitus* e o que são os produtos à base de plantas, está na hora de começar a abordar com mais detalhes a associação destes dois temas.

Referências:

- [1] NMAZI, Nazli *et al.* The impact of cinnamon on anthropometric indices and glycemic status in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Complementary therapies in medicine*, 2019, v. 43, p. 92-101.
- [2] HAJIZADEH-SHARAFABAD, Fatemeh *et al.* Chamomile (*Matricaria recutita* L.) and diabetes mellitus, current knowledge and the way forward: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, 2020, v. 48, p. 102284.
- [3] KASEB, Fatemeh *et al.* The effect of chamomile (*Matricaria recutita* L.) infusion on blood glucose, lipid profile and kidney function in Type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Progress in Food & Nutrition Science*, 2018, v. 20, p. 110-118.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:
<https://www.instagram.com/p/CkRpWgFOr20/>

APÊNDICE L. Roteiro 12: *Matricaria recutita* L (camomila) e seu efeito antidiabético no quadro clínico do diabetes *mellitus* tipo 2

Evidência científica

Hoje será apresentado um estudo de revisão sistemática que avaliou a eficácia e efetividade do uso da *Matricaria recutita* L (camomila), associada aos antidiabéticos orais, na redução dos níveis de glicose (açúcar) e lipídios (“gordura”) no sangue.

Apesar do aumento dos níveis sanguíneos de glicose ser um sinal característico no quadro de diabetes *mellitus* e este ser um dos alvos de ação dos antidiabéticos orais, a diminuição de parâmetros lipídicos como triglicerídeos e “colesterol ruim” (LDL) também é importante, pois esses parâmetros contribuem negativamente na produção de células do pâncreas que produzem a insulina e, conseqüentemente, há o comprometimento da secreção a secreção deste hormônio. [1]

Foram incluídos nesta revisão sistemática estudos primários que avaliaram o efeito da camomila em parâmetros do diabetes *mellitus*, isto é, estudos originais do tipo ensaios clínicos (seres humanos) e estudos em modelos animais. Foram excluídos os estudos com pacientes em uso de insulina (em insulino terapia), estudos conduzidos em modelos *in vitro* (estudos realizados em culturas de células), assim como cartas, comentários, comunicados curtos e estudos redigidos em idioma não-inglês (e.g., espanhol, francês e português) e estudos sem acesso aos textos completos. No entanto, para esta postagem serão considerados somente os resultados dos **ensaios clínicos**, isto é, aqueles conduzidos apenas com seres humanos.

Os autores conduziram as buscas dos estudos nas bases de dados PubMed, SCOPUS, Embase, ProQues e Google Scholar. Foram identificados 208 estudos e 15 foram incluídos. Destes 15 estudos, seis foram conduzidos em seres humanos (ensaios clínicos) e serão apresentados nesta postagem.

Os estudos avaliaram os efeitos da camomila na apresentação de chá (infuso) e nos desfechos de:

Hemoglobina glicada;

Níveis plasmáticos de insulina;

Nível de resistência à insulina;

Capacidade antioxidante total (capacidade de evitar o estresse oxidativo);

Atividade de enzimas antioxidantes;

Glicemia de jejum;

Glicemia pós-prandial (duas horas após refeição);

Colesterol total;

Triglicerídeos;

Lipoproteína de baixa densidade (LDL – colesterol “ruim”);

Lipoproteína de alta densidade (HDL – colesterol “bom”); e

Níveis de enzimas inflamatórias.

Resultados

1) Grupo avaliado: 192 homens e mulheres diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2, com idade variando de 30 a 60 anos, com Índice de Massa Corporal (IMC) menor que 37 kg/m².

Intervenção: chá de camomila, 3g/dia, dividido em três doses diárias, por oito semanas, associado à antidiabéticos orais.

Achados:

Diminuição significativa nos níveis de hemoglobina glicada, níveis plasmáticos de insulina e nível de resistência à insulina, nos níveis de colesterol total, triglicerídeos totais, lipoproteína de baixa densidade e níveis de proteínas inflamatórias.

Aumento significativo na capacidade antioxidante total e atividade de enzimas antioxidantes.

Sem alteração nos níveis plasmáticos de glicose.

2) Grupo avaliado: 128 homens e mulheres diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 e depressão, com idade média de 52 ± 10 anos, com IMC de 29 ± 4 kg/m².

Intervenção: chá de camomila, 2,5g/dia, dividido em três doses diárias, por 12 semanas, associado a antidiabéticos orais.

Achados:

Diminuição significativa na hemoglobina glicada;

Sem mudanças significativas nos níveis de colesterol total, triglicerídeos totais, lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade e capacidade antioxidante total.

3) Grupo avaliado: 50 homens e mulheres diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2, com idade variando de 30 a 70 anos, com IMC de 27 ± 4 kg/m²

Intervenção: chá de camomila (10g em 100 mL de água fervente), dividido em duas doses diárias, por quatro semanas, associado à antidiabéticos orais.

Achados:

Diminuição significativa na glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e nos níveis de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade.

Não foram relatadas interações medicamentosas ou eventos adversos com o uso da *Matricaria recutita* L associado aos antidiabéticos orais.

Conclusão

A administração de chá de camomila quando associada ao uso aos antidiabéticos orais pode melhorar o controle glicêmico e pode ser benéfica no manejo do diabetes *mellitus*, diminuindo, principalmente, a hemoglobina glicada e os níveis de resistência à insulina.

Os efeitos antidiabéticos observados provêm, possivelmente, do aumento da sensibilidade à insulina e indução da utilização da glicose pelas células do fígado, assim como diminuição da gliconeogênese (formação de glicose pelo fígado).

Limitações

Esta revisão fornece evidências consideradas moderadas de que a camomila melhora as complicações do diabetes *mellitus*; e, portanto, novos estudos são necessários para se obter uma evidência de alta qualidade/robusta.

Entre as limitações dos estudos primários incluídos, podemos citar o número reduzido de participantes incluídos, curto período de acompanhamento dos participantes, além de não terem sido avaliados fatores importantes, como o estilo de vida e o uso de outros medicamentos.

Referências:

- [1]PEREGO, Carla et al. Cholesterol metabolism, pancreatic β -cell function and diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2019, v. 1865, n. 9, p. 2149-2156.
- [2] KASEB, Fatemeh et al. The effect of chamomile (*Matricaria recutita* L.) infusion on blood glucose, lipid profile and kidney function in Type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Progress in Food & Nutrition Science*, 2018, v. 20, p. 110-118.

Link de acesso das postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/Ckt3lnEuhSP/>

APÊNDICE M. Roteiro 13: Uso de canela no diabetes *mellitus* tipo 2

Evidência científica

Em um post anterior publicado no ano passado, abordamos o uso de canela (*Cinnamon verum*) para alívio de cólicas, distensão abdominal, flatulência e diarreia não infecciosa. Hoje, abordaremos um estudo de revisão sistemática com meta-análise que avaliou o efeito do uso de *Cinnamon spp.*, conhecido popularmente como canela, no perfil glicêmico (níveis de açúcar no sangue) e lipídico (níveis de gorduras no sangue) quando associado à antidiabéticos orais.

! Relembrando:

Um estudo de revisão sistemática com metanálise reúne todas as evidências já publicadas de um assunto e une os resultados dos estudos identificados para responder uma pergunta.

Metodologia

Os autores conduziram a busca dos estudos nas bases de dados MEDLINE, Embase, e CENTRAL.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que atendessem aos seguintes critérios:

- Participantes maiores de 18 anos, com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 há mais de quatro anos e em uso de antidiabéticos orais.
- Avaliação da suplementação oral com canela em qualquer forma ou dose, independentemente, de qualquer intervenção adicional para diabetes *mellitus* tipo 2, como dietas e prática de atividade física
- Relato de pelo menos um dos seguintes parâmetros bioquímicos: hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) ou triglicerídeos.

Os autores avaliaram como as diferentes formas de uso e dose da canela influenciaram nos parâmetros glicêmicos e lipídicos destes participantes.

Resultados

Foram identificados 83 estudos e 10 atenderam aos critérios de inclusão.

Estudo 1

Apresentação: Cápsulas de pó de *Cinnamon cassia*

Participantes: pacientes acima de 40 anos, com diagnóstico de diabetes *mellitus*, em uso de antidiabéticos orais e com valor glicêmico entre 140 - 400 mg/dL (n = 10).

Dose e modo de uso:

- 1) Uma cápsula de 500 mg, **duas vezes ao dia**, após as refeições, por oito semanas.
- 2) Uma cápsula 500 mg, **seis vezes ao dia**, após as refeições, por oito semanas.
- 3) Uma cápsula 500 mg, **12 vezes ao dia**, após as refeições, por oito semanas.

Achado: Redução da glicemia de jejum, colesterol total, LDL e triglicerídeos nos três modos de uso avaliados.

Estudo 2

Apresentação: Cápsula de extrato aquoso de *Cinnamon cassia*

Participantes: pacientes acima de 62 anos, com diagnóstico de diabetes *mellitus*, em uso de antidiabéticos orais ou dieta.

Dose e modo de uso: Uma cápsula de 1 grama, três vezes ao dia, junto com as refeições, por 16 semanas.

Achado: Redução da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, LDL e triglicerídeos.

Aumento nos níveis de HDL.

Estudo 3

Apresentação: Cápsulas de *Cinnamon cassia*

Participantes: pacientes de 30 a 70 anos, em uso de antidiabéticos orais há mais de três meses e com glicemia de jejum entre 120-180 mg/dL e hemoglobina glicada acima de 7%.

Dose e modo de uso: uma cápsula de 1,5 gramas, três vezes ao dia, por 12 semanas.

Achado: Redução da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, e triglicerídeos, aumento nos níveis de HDL.

Estudo 4

Apresentação: Cápsulas de *Cinnamon cassia*

Participantes: Mulheres pós menopausa acima de 62 anos em uso de antidiabéticos orais ou dieta.

Dose e modo de uso: uma cápsula de 500mg, três vezes ao dia, por seis semanas.

Achado: Redução da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, LDL e triglicerídeos e aumento nos níveis de HDL.

Estudo 5

Apresentação: Cápsulas de pó de *Cinnamon cassia*

Participantes: Pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*. Não foi reportada a idade dos pacientes nem a utilização prévia de medicamentos ou antidiabéticos orais.

Dose e modo de uso: uma cápsula de 500 mg, duas vezes ao dia, por 12 semanas.

Achado: Redução da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, LDL e triglicerídeos e aumento nos níveis de HDL.

Estudo 6

Apresentação: Cápsulas de *Cinnamon cassia*

Participantes: Pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*, acima de 59 anos e com hemoglobina glicada acima de 7%.

Dose e modo de uso: uma cápsula de 500 mg, duas vezes ao dia, por 12 semanas.

Achado: Redução dos níveis de hemoglobina glicada.

Estudo 7

Apresentação: Cápsulas de *Cinnamon cassia*

Participantes: Pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de diabetes *mellitus* e hemoglobina glicada acima de 7%.

Dose e modo de uso: uma cápsula de 500 mg, quatro vezes ao dia, juntamente com as refeições, por 12 semanas, associado ao uso dos antidiabéticos orais ou dieta.

Achado: Redução da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, LDL e triglicerídeos, e aumento dos níveis de HDL.

Estudo 8

Apresentação: Cápsula de *Cinnamon spp.* (não especificado)

Participantes: Pacientes acima de 40 anos com diagnóstico de diabetes *mellitus*, com valor glicêmico acima de 125 mg/dL, em uso de antidiabéticos orais.

Dose e modo de uso: uma cápsula de 500 mg, três vezes ao dia, após as refeições, por seis semanas.

Achado: Redução na glicemia de jejum, colesterol total, LDL e triglicerídeos e aumento dos níveis de HDL.

Estudo 9

Apresentação: Cápsulas de *Cinnamon cassia* associadas a gluconato de zinco e tricálcio fosfato

Participantes: Pacientes acima de 30 anos, com diagnóstico de diabetes *mellitus*, hemoglobina glicada entre 6,5% e 10,5% e em uso de antidiabéticos orais das classes metformina e/ou sulfoniluréias.

Dose e modo de uso:

- 1) Uma cápsula de 400mg três vezes ao dia, junto com as refeições, de quatro a seis semanas, associada a intervenção no estilo de vida.
- 2) Duas cápsulas de 400mg, três vezes ao dia, junto com as refeições, de quatro a seis semanas, associada a intervenção no estilo de vida.

Achado: Redução da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, LDL e triglicerídeos e aumento dos níveis de HDL.

Estudo 10

Apresentação: *Cinnamon aromaticum* (apresentação não reportada).

Participantes: Pacientes acima de 58 anos, com diagnóstico de diabetes *mellitus*, hemoglobina glicada acima de 7,0% e glicemia de jejum acima de 144 mg/dL.

Dose e modo de uso: 120mg/dia de *Cinnamon aromaticum*, por doze semanas.

Achado: Redução da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, LDL e triglicerídeos e aumento dos níveis de HDL.

Foi sugerido que o componente ativo da canela, chamado cinamaldeído, possui ação hipoglicemiante (capacidade de reduzir os níveis de açúcar no sangue), pois pode promover a liberação de insulina e aumentar a sua sensibilidade nos tecidos, resultando na redução dos níveis de açúcar no sangue. Além disso, o cinamaldeído também possui ação sobre receptores no tecido adiposo (reserva de gordura), aumentando níveis de HDL (colesterol bom) e reduzindo níveis de LDL (colesterol ruim).

Relembre a importância da insulina no controle glicêmico (imagem da postagem 3, parte 1).

Eventos adversos da suplementação com canela

Foi reportada hepatotoxicidade (toxicidade no fígado), urticária (coceira) e reações de hipersensibilidade (resposta excessiva do nosso sistema imunológico).

Conclusão

A suplementação com canela foi associada a diminuição significativa dos níveis de glicose em jejum, colesterol total, LDL (colesterol “ruim”) e níveis de triglicerídeos, além do aumento dos níveis de HDL (colesterol “bom”).

Não foi observada melhora no parâmetro da hemoglobina glicada. Entretanto, o tempo de uso da canela variou de quatro a 18 semanas e se sabe que os níveis de hemoglobina glicada são um reflexo de uma média de três meses dos níveis de glicose no sangue. Logo, a maioria dos estudos não avaliaram a suplementação por tempo suficiente para observar alteração desse parâmetro.

Limitações

A grande heterogeneidade nas características dos pacientes dos estudos incluídos (e.g., idade, prática de atividade física e dieta), variação nas espécies de canela utilizadas (e.g., *Cinnamon cassia* e *Cinnamon aromaticum*), bem como da dose e o tempo de uso, impossibilitaram determinar uma dose e tempo de uso ideal da canela para os efeitos benéficos no perfil glicêmico e lipídico em pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*.

Legenda: Hoje trazemos mais algumas informações sobre a popular canela! Aproveite a leitura!

Link da postagem citada: <https://www.instagram.com/p/CWB5mwpPHCc/>

Referência:

[1] ALLEN, R. W. et al. Cinnamon use in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis. *Annals of Family Medicine*, v. 11, n. 5, p. 452–459, 2013.

APÊNDICE N. Roteiro 14: Os efeitos da ingestão de *Plantago ovata* (psílio) na diabetes *mellitus* tipo 2

Evidência científica

Hoje será apresentada uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e efetividade do uso de *Plantago ovata* (psílio), associado aos antidiabéticos orais, na redução dos níveis de glicose (açúcar) de pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 [1].

O psílio é uma planta originária do oeste da Ásia e é tradicionalmente usado como diurético e no tratamento de diarreia e constipação por atuar na regulação do trânsito intestinal [2]. Em estudos recentes, seu uso vem sendo associado a uma melhora significativa de parâmetros bioquímicos em pacientes com diagnóstico de diabetes, como da glicemia de jejum [3,4].

Metodologia

Os autores buscaram os estudos nas bases de dados *Web of Science*, *PubMed/Medline*, *EMBASE*, *Cochrane Library* e *Scopus*.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos do psílio em parâmetros relacionados à glicose (e.g., hemoglobina glicada), lipídios (e.g., colesterol total e triglicerídeos) e índices antropométricos (e.g., peso e índice de massa corporal).

Foram excluídos os estudos que não possuíam um grupo placebo, visando a comparabilidade entre os grupos (uso de psílio e o placebo); conduzidos em modelo animal; revisão e relatos de caso.

Resultados

Foram identificados 219 estudos, sendo que oito foram incluídos.

Os estudos avaliaram os efeitos da suplementação de psílio nos desfechos de:

- Hemoglobina glicada;
- Glicemia de jejum;
- Colesterol total;
- Triglicerídeos;
- Lipoproteína de baixa densidade (LDL – colesterol “ruim”);
- Lipoproteína de alta densidade (HDL – colesterol “bom”);
- Índice de massa corporal (IMC); e
- Perda de peso.

1 e 2) Grupo avaliado: 76 participantes, entre homens e mulheres, com idade acima de 35 anos e IMC variando entre 25,00 e 39,99 kg/m² (sobrepeso e obesidade).

Intervenção: 7g de fibra solúvel de psílio dissolvida em água antes do almoço e 3,5g de fibra solúvel de psílio dissolvida em água antes do jantar (totalizando 10,5g/d), por oito semanas, associado aos antidiabéticos orais.

Grupo controle: participantes não receberam o psílio, por oito semanas, associado aos antidiabéticos orais.

Achados:

Diminuição significativa nos níveis de hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos totais, LDL, IMC e peso.

Sem alteração nos níveis de lipoproteína de alta densidade

3) Grupo avaliado: 19 participantes, entre homens e mulheres, com idade entre 36 e 80 anos, com peso médio variando entre 81 e 87 kg.

Intervenção: 3,4g ou 6,8g de fibra solúvel de psílio dissolvida em água, duas vezes ao dia (totalizando 6,8g ou 13,6g/dia), por 20 semanas, associado aos antidiabéticos orais (sulfonilureia).

Grupo controle: 3,4g ou 6,8g de placebo, dissolvido em água, duas vezes ao dia por 20 semanas, associado aos antidiabéticos orais (sulfonilureia).

Achados:

Diminuição significativa nos níveis de hemoglobina glicada e glicemia de jejum.

4) Grupo avaliado: 51 participantes, entre homens e mulheres, com idade maior que 30 anos, com IMC médio de 29,3 kg/m² (acima do peso).

Intervenção: 2 biscoitos sem açúcar contendo 2,5g de psílio, duas vezes ao dia (4 biscoitos por dia; 10g de psílio por dia), por 12 semanas associado a antidiabéticos orais.

Grupo controle: 2 biscoitos sem açúcar, sem psílio, duas vezes ao dia (4 biscoitos por dia), por 12 semanas associado a antidiabéticos orais.

Achados:

Diminuição nos níveis de hemoglobina glicada e glicemia de jejum.

Propensão à perda de peso e alteração do IMC.

Observação: O uso do psílio em biscoito não o caracteriza como um produto à base de planta!

5) Grupo avaliado: 123 participantes, entre homens e mulheres, com idade variando entre 30 e 75 anos e IMC entre 20 e ≥ 30 kg/m².

Intervenção: 5g de fibra solúvel de psílio dissolvida em 250 mL de água, três vezes ao dia (totalizando 15g/dia) antes de cada refeição principal, por 12 semanas associado a antidiabéticos orais.

Grupo controle: ingestão de 5g de fibra placebo, dissolvida em água, três vezes ao dia antes de cada refeição principal, por 12 semanas associado a antidiabéticos orais.

Achados:

Diminuição na glicemia de jejum e níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos.

Aumento nos níveis de HDL.

6) Grupo avaliado: 40 participantes, entre homens e mulheres, com idade média de 60 $\pm$ 8 anos, com IMC médio de 30.09 $\pm$ 3.93 kg/m².

Intervenção: 3,5g de fibra solúvel de psílio dissolvida em 250 mL de água, três vezes ao dia (totalizando 10,5g/dia) antes de cada refeição principal, por 8 semanas associado a antidiabéticos orais (sulfonilureias).

Grupo controle: 3,5g de fibra placebo dissolvida em 250 mL de água, três vezes ao dia (totalizando 10,5g/dia) antes de cada refeição principal, por 8 semanas associado a antidiabéticos orais (sulfonilureias).

Achados:

Diminuição significativa nos níveis de hemoglobina glicada, glicemia de jejum, triglicerídeos e no IMC.

7) Grupo avaliado: 36 participantes, entre homens e mulheres, com idade variando entre 35 e 70 anos, com IMC médio de 26.6 $\pm$ 1.0 kg/m².

Intervenção: 5,1g de fibra solúvel de psílio dissolvida em 250 mL de água, duas vezes ao dia (totalizando 10,2g/dia) antes do café da manhã e do jantar, por 8 semanas associado à antidiabéticos orais (metformina ou glibenclamida).

Grupo controle: 5,1g de fibra placebo dissolvida em 250 mL de água, duas vezes ao dia (totalizando 10,2g/dia) antes do café da manhã e do jantar, por 8 semanas associado à antidiabéticos orais (metformina ou glibenclamida).

Achados:

Diminuição significativa nos níveis de hemoglobina glicada e glicemia de jejum.

Aumento significativo nos níveis de HDL.

8) Grupo avaliado: 29 homens com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 e hipercolesterolemia, com idade variando entre 30 e 70 anos, com IMC ≤ 30 kg/m²

Intervenção: 5,1g de fibra solúvel de psílio dissolvida em 250 mL de água, duas vezes ao dia (totalizando 10,2g/dia) 30 minutos antes das refeições matutinas e noturnas, por oito semanas associado a antidiabéticos orais (sulfonilureias).

Grupo controle: 5,1g de fibra placebo dissolvida em 250 mL de água, duas vezes ao dia (totalizando 10,2g/dia) 30 minutos antes das refeições matutinas e noturnas, por oito semanas associado a antidiabéticos orais (sulfonilureias).

Achados:

Diminuição na glicemia de jejum e glicemia pós-prandial e dos níveis séricos de colesterol e LDL.

Conclusão

Os resultados sugerem que o psílio sob a forma de preparação extemporânea (diluição da fibra em água) é um adjuvante eficaz para a dieta e terapia medicamentosa em pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*, pois seu uso está associado ao controle glicêmico e de fatores de risco cardiovascular, como colesterol total, triglicerídeos e LDL.

Limitações do estudo

Os estudos são heterogêneos entre si devido a diferenças nas características dos participantes incluídos e intervenções realizadas, além do número reduzido de participantes incluídos e o curto período de acompanhamento. Ademais, não foi reportada/avaliada a ocorrência de eventos adversos ao uso do psílio.

Referências:

[1] XIAO, Zhifang et al. The effect of psyllium consumption on weight, body mass index, lipid profile, and glucose metabolism in diabetic patients: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*, 2020, v. 34, n. 6, p. 1237-1247.

[2] Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS: *Plantago ovata* Forssk. Plantaginaceae – Psyllium. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Disponível

em:

<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_plantago_psyllium.pdf>, acesso em: 23 jun. de 2022.

- [3] ABUTAIR, A. S.; NASER, I.A.; HAMED, A. T. Soluble fibers from psyllium improve glycemic response and body weight among diabetes type 2 patients (randomized control trial). *Nutrition journal*, 2016, v. 15, n. 1, p. 1-7.
- [4] XIAO, Zhifang et al. The effect of psyllium consumption on weight, body mass index, lipid profile, and glucose metabolism in diabetic patients: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*, 2020, v. 34, n. 6, p. 1237-1247.

APÊNDICE O. Roteiro 15: *Nigella sativa* associada à farmacoterapia na diabetes *mellitus* tipo 2

Evidência científica

Hoje, iremos apresentar um estudo de revisão sistemática que avaliou a eficácia e efetividade da *Nigella sativa*, o cominho preto, associada à farmacoterapia do diabetes *mellitus* tipo 2.

Para serem incluídos na revisão sistemática (estudo secundário), os estudos primários deveriam ter sido conduzidos com seres humanos, apresentar pelo menos um parâmetro sanguíneo e terem avaliado os efeitos da *Nigella sativa*, associada à farmacoterapia, nos desfechos do diabetes *mellitus* do tipo 2. Foram excluídos os estudos que avaliaram apenas compostos isolados da *Nigella sativa* e que associaram o uso dessa planta medicinal com outras plantas.

Os autores conduziram as buscas nas bases de dados MEDLINE, EBSCO e SCOPUS e identificaram 875 estudos.

Ao todo foram incluídos sete estudos e foram avaliados os efeitos da *Nigella sativa* na apresentação de extrato, pó, chá e cápsulas nos desfechos de nível de glicose em jejum, nível de glicose duas horas após uma refeição (pós-prandial), nível de hemoglobina glicada (glóbulos vermelhos ligados a moléculas de glicose que estão muito disponíveis no sangue) e o nível de resistência à insulina.

Resultados

I) Apresentação: óleo da *Nigella sativa*;

Dose e modo de uso: 5 mL/dia por 3 meses ou em cápsulas de gel, 3 g/dia por 12 semanas, associado à farmacoterapia;

Achado: foi observada significativa redução dos índices glicêmicos em jejum, pós-prandial, além da redução nos níveis de hemoglobina glicada.

II) Apresentação: semente macerada da *Nigella sativa*;

Dose e modo de uso: 2 g/dia por um período de 12 semanas, associada à farmacoterapia;

Achado: foi observada melhora no controle do diabetes *mellitus*.

III) Apresentação: o pó da semente da *Nigella sativa*;

Dose e modo de uso: 2 g/dia pelo período de um ano, associado à farmacoterapia;

Achado: foi observada redução nos níveis glicêmicos em jejum, hemoglobina glicada e na resistência à insulina.

IV) Apresentação: chá da *Nigella sativa*;

Dose e modo de uso: 5 g da planta, infundada em água fervente e consumida por 6 meses, associado à farmacoterapia;

Achado: foi obtida melhora geral nos níveis de glicose do sangue.

Conclusão

A *Nigella sativa* é um coadjuvante da farmacoterapia eficaz e efetivo no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2, reduzindo os parâmetros de glicemia em jejum e pós-prandial, níveis de hemoglobina glicada e resistência à insulina.

Os achados dos autores podem ser justificados pelo fato da *Nigella sativa* possuir em sua composição a timuquinona, substância com propriedade antioxidante, que reduz os níveis de glicose no sangue ao preservar as células pancreáticas β , aumentando os níveis séricos de insulina, reduzindo os níveis de glicose no sangue e, conseqüentemente, de hemoglobina glicada^[2].

Limitação: uma possível limitação desta revisão é o número reduzido de estudos incluídos (n = sete), além do reduzido número de pacientes estudados em apenas sete estudos.

Referências:

- [1]HAMDAN, A.; HAJI IDRUS, R.; MOKHTAR, M. H. Effects of Nigella Sativa on Type-2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. International Journal of Environmental Research and Public Health. [S. l.]: MDPI AG, 5 dez. 2019.
- [2]AHMAD, A.; HUSAIN, A.; MUJEEB, M.; KHAN, S. A.; NAJMI, A. K.; SIDDIQUE, N. A.; DAMANHOURI, Z. A.; ANWAR, F. A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. [S. l.]: Medknow, maio 2013.

APÊNDICE P- Cartilha Uso de Produtos à base de plantas na diabetes *mellitus***Uso de produtos à base de plantas na diabetes *mellitus*****Autores**

Marcela Forgerini
Eduarda Bonato
Osvaldo Galo Neto
Gabriel Antunes Santoro
Geovana Schiavo
Patrícia de Carvalho Mastroianni

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
2022

Apresentação

O Projeto “*Difusão de Conhecimentos Científicos e Tradução do conhecimento sobre suplemento alimentar (SA) e produtos à base de plantas (PBP) e difusão pelas redes sociais da Farmácia Universitária*”, também conhecido como “***Encapsulando***”, é um projeto de Extensão Universitária desenvolvido na Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), realizado com o apoio da Pró-reitoria de Extensão e Cultura (PROEC) e que se deu início em 2020, remotamente durante a pandemia de Covid-19. O principal objetivo do Projeto é a tradução do conhecimento técnico-científico por meio da elaboração de materiais didáticos e informativos para o letramento científico da comunidade científica e da população sobre o uso racional (correto e seguro) de produtos à base de plantas (PBP) e suplementos alimentares (SA).

O Projeto é formado por uma equipe multiprofissional e interdisciplinar composta por estudantes de graduação, Pós-graduação e Professores da UNESP e de outras duas universidades, Universidade de Araraquara (UNIARA) e a Universidade de Sorocaba (UNISO) que desenvolvem atividades no processo contínuo da tradução do conhecimento técnico-científico, que vai desde a identificação de manuscritos científicos, avaliação da sua qualidade à elaboração de material educativo e publicação nas redes sociais. Paralelamente, também são conduzidos projetos de iniciação científica, trabalhos de conclusão de curso e a elaboração de guias e informes técnicos. Assim, toda a atuação do Projeto está amparada no princípio da indissociabilidade entre ensino, pesquisa e extensão, em que estas três esferas estão interacionadas e devem caminhar juntas para que a universidade dialogue e entenda às demandas da sociedade.

Em suma, a tradução do conhecimento técnico-científico objetiva divulgar os dados obtidos em pesquisa para a comunidade, profissionais da saúde e gestores em saúde, de modo didática, compreensível a fim da aplicação dos resultados obtidos em pesquisa para o cotidiano do mundo “real” [1]. Ressaltamos que o processo de tradução do conhecimento técnico-científico considera a qualidade metodológica da evidência científica e avalia criticamente as possíveis limitações (vieses) dos estudos.

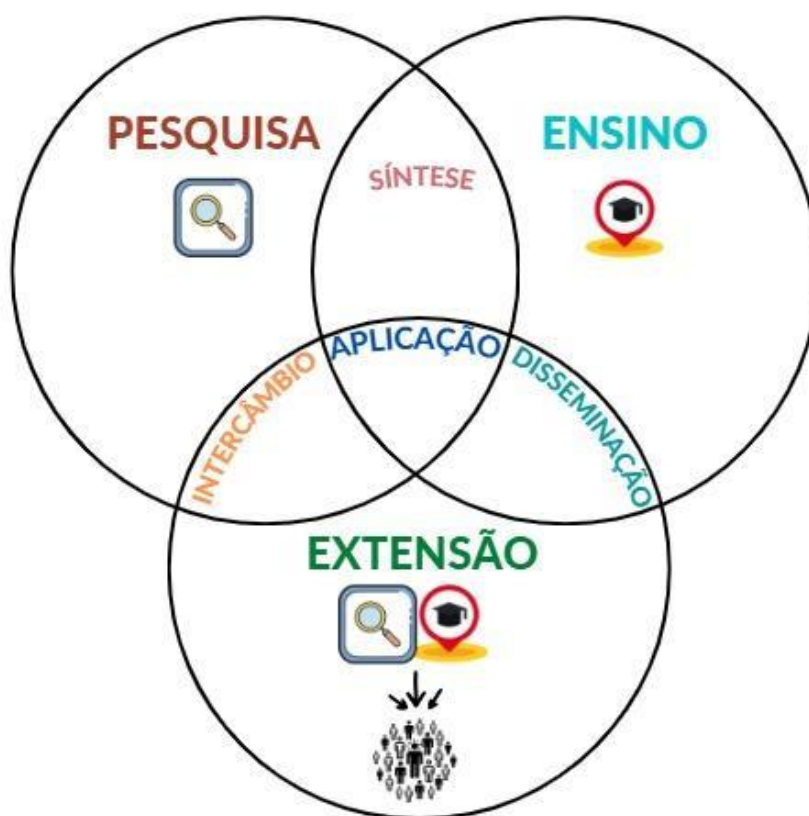
A tradução do conhecimento técnico-científico é um processo contínuo, composto pelos seguintes elementos:

-**Síntese**: compreende a contextualização e integração dos resultados de estudos/pesquisas individuais sobre um tema;

-**Disseminação:** é a transferência do conhecimento por meio da identificação do público-alvo, adaptação da linguagem científica para este público e definição dos melhores meios de comunicação ou divulgação;

-**Intercâmbio:** é a interlocução entre quem produz o conhecimento (pesquisadores e cientistas) e quem o utiliza (público-alvo).

-**Aplicação:** uso do conhecimento obtido em estudos na vida real [2].



Fonte: os autores (2022)

Embora o senso comum e o conhecimento popular sobre os PBP colaborem para o reconhecimento no contexto de cuidados em saúde, há diversas indicações e modos de uso que não são fundamentados em evidências científicas ou ainda há riscos à saúde (ocorrência de eventos adversos, advertências e precaução).

Portanto, essa cartilha tem como principal objetivo a divulgação e a democratização de dados sobre eficácia, efetividade e segurança de produtos à base de plantas utilizados como adjuvantes no tratamento de pessoas em condição de diabetes *mellitus* de maneira crítica e considerando a qualidade das evidências apresentadas.

Boa leitura!
Os autores

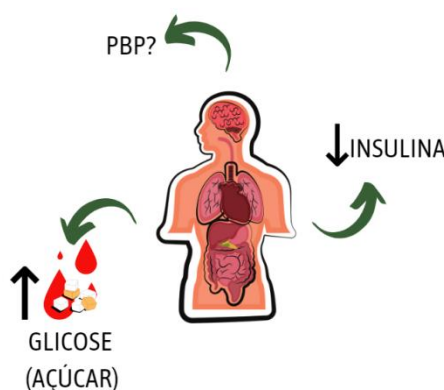
Referências:

- 1.FERRAZ L, PEREIRA RPG, PEREIRA AMRC. Tradução do Conhecimento e os desafios contemporâneos na área da saúde: uma revisão de escopo. Saúde em Debate. 2019;43(spe2):200–16.
- 2.ANDRADE KRC, PEREIRA MG. Knowledge translation in the reality of Brazilian public health. Rev Saúde Pública. 2020;54:72.

Sumário

Introdução	136
Produtos à base de plantas (PBP)	137
Apresentando os produtos à base de plantas (PBP)	137
Exemplos de produtos à base de plantas utilizadas no contexto da diabetes <i>mellitus</i>	140
<i>Cinnamon</i> sp (canela).....	140
<i>Matricaria recutita</i> L (camomila)	141
O que é a pré-diabetes e a diabetes <i>mellitus</i> ?	142
Pré-diabetes	142
Diabetes <i>mellitus</i> ?	145
A diabetes <i>mellitus</i> e os mecanismos fisiopatológicos.....	147
Quais são as consequências da falta ou da redução da ação de insulina no organismo?.....	147
Quais são as consequências da hiperglicemia aos rins?	148
Diabetes <i>mellitus</i> e o metabolismo de lipídios	150
Diabetes <i>mellitus</i> e a síntese de proteínas	153
O estresse oxidativo na diabetes <i>mellitus</i>	155
E quais os riscos quando a diabetes <i>mellitus</i> não é tratada?.....	159
Doença renal diabética (nefropatia diabética).....	159
Retinopatia diabética	160
Neuropatia periférica diabética	160
Farmacoterapia da diabetes <i>mellitus</i> e as evidências associada ao uso de PBP	161
Antidiabéticos orais.....	162
Sulfonilureias	162
Biguanidas.....	162
Tiazolidinedionas	163
Insulina e o uso de PBP.....	164
Tipos de evidência científica.....	168
Camomila (<i>Matricaria recutita</i> L.) e seu efeito antidiabético.....	172
Cominho preto (<i>Nigella sativa</i>) associada à farmacoterapia na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	176
Curcumina (<i>Curcuma longa</i>) e seus efeitos na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	178
Alho (<i>Allium sativum</i>) e seus efeitos em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	181

Introdução



A diabetes *mellitus* é uma síndrome metabólica de alta prevalência, associada à alta morbimortalidade e complicações e é caracterizada pelo aumento dos níveis de glicose (açúcar) no sangue devido a falhas na ação e/ou na secreção de insulina (hormônio responsável pela entrada da glicose - açúcar - que está na corrente sanguínea para as células do corpo) e têm sido estudadas medidas farmacológicas e não farmacológicas para o seu manejo.

Nesta cartilha são abordadas evidências científicas dos produtos à base de plantas (PBP) mais utilizados como coadjuvantes da farmacoterapia de pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*, os seus benefícios, bem como os potenciais riscos de segurança relacionados ao seu uso, pois há evidências que o uso de PBP está associado a desfechos positivos em pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*.

Para ilustrar, podemos citar o uso de camomila (*Matricaria recutita* L) na forma de chás e extratos que auxilia no controle da glicemia (níveis de açúcar no sangue) por meio da indução da utilização da glicose pelas células do fígado, diminuindo a gliconeogênese (produção de glicose pelo fígado), bem como o uso de curcuma (*Curcuma longa*), cominho preto (*Nigella sativa*), alho (*Allium sativum*) e outros PBP que auxiliam em outros aspectos do quadro clínico do diabetes *mellitus*.

É importante elucidar a diferença entre um fitoterápico e uma planta medicinal. Os Fitoterápicos, como definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), são **medicamentos** industrializados obtidos a partir de plantas medicinais e podem ser sob prescrição médica ou isentos de prescrição – possuem em sua formulação o emprego exclusivo de matérias primas vegetais ativas e cuja segurança e efetividade são comprovadas por ensaios e estudos de qualidade, ou seja, com rigor técnico-científico. São produzidos por indústrias farmacêuticas ou manipulados em farmácias autorizadas. Quando manipulados, não precisam de registro sanitário, mas devem ser prescritos por profissionais habilitados. Já uma planta

medicinal, apesar de ser utilizada no alívio de sintomas e tratamento de condições de saúde, não é um medicamento.

A cartilha está organizada em cinco partes: apresentação de conceitos e terminologias associadas aos PBP; contextualização do diabetes *mellitus*, mecanismos fisiopatológicos envolvidos e complicações associadas; apresentação da farmacoterapia do diabetes *mellitus* (antidiabéticos orais); apresentação dos tipos de estudo e evidências dos PBP como coadjuvantes do seu manejo.

Pretende-se descrever evidências do uso dos PBP como adjuvantes no tratamento do diabetes *mellitus* e seus resultados (desfechos), democratizando o conhecimento científico à acadêmicos, profissionais da saúde, gestores e população, colaborando para o uso seguro e correto. É importante ressaltar que o uso de PBP deve ser feito sob acompanhamento de um profissional da saúde, que avaliará as condições e necessidades de cada indivíduo, monitorando o seu uso (fitovigilância) em relação a ocorrência de possíveis eventos adversos.

Textos e vídeos ilustrativos das evidências científicas apresentadas nesta cartilha e outros conteúdos poderão ser visualizados na rede social do projeto em: <https://www.instagram.com/encapsulando.unesp/> e <https://www.facebook.com/encapsulandounesp-106309001712861>

Produtos à base de plantas (PBP)

Apresentando os produtos à base de plantas (PBP)

No Brasil, uma norma (RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014) define os produtos à base de plantas como:

Planta medicinal: espécie vegetal (planta) que possui ação terapêutica e é utilizada para fins terapêuticos, ou seja, plantas utilizadas para auxiliar na recuperação e manutenção da saúde¹.

Exemplo de plantas medicinais:



CAMOMILA



ERVA CIDREIRA



O comércio de plantas medicinais é feito exclusivamente por ervanarias e farmácias regulamentadas.

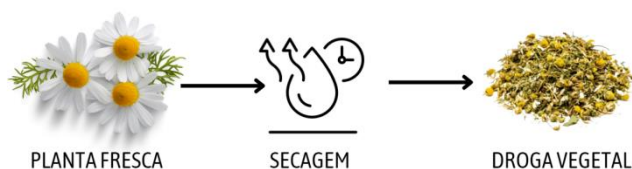
Droga vegetal: planta medicinal inteira ou parte dela (e.g., folhas e caule) que apresenta substâncias responsáveis pelo efeito terapêutico ¹.

Exemplo de droga vegetal:



FLORES DE CAMOMILA

⚠ A droga vegetal é diferente da planta *in natura* (fresca), uma vez que a droga vegetal é o produto após a secagem da planta medicinal ¹.



Pode ser: a planta inteira (íntegra), rasurada (quebrada em pedaços menores), triturada ou pulverizada (em forma de pó) ¹.

Derivado vegetal: produtos derivados da planta medicinal fresca ou da droga vegetal podendo ser apresentado na forma de extrato, óleo ou cera ¹.



⚠ Essa classificação não é válida para a cera de origem animal (e.g., cera de abelha) ¹.



Fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, apresentado na forma de cápsulas, comprimidos e soluções, com finalidade de prevenir, curar ou aliviar, podendo conter compostos de uma ou mais espécies vegetais medicinais ¹.

São passíveis de registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou seja, os fitoterápicos podem ser reconhecidos e adequados à legislação sanitária, que serve como controle e regulamentação desses produtos ¹.



⚠ Os fitoterápicos são considerados medicamento. Podem ser produzidos por indústrias farmacêuticas ou em farmácia de manipulação. Quando manipulados, exigem a prescrição de um profissional da saúde habilitado ².



Mas, e os produtos à base de plantas?

Dessa forma, o termo popular ‘produtos à base de plantas’ faz referência a planta medicinal, droga vegetal, derivado vegetal e fitoterápico ¹.

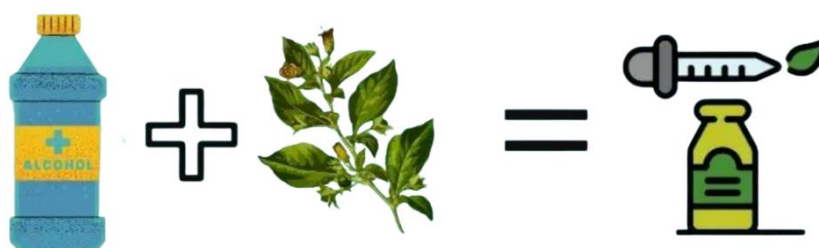


Os PBP podem ser industrializados (e.g., produzidos por indústrias e adquiridos em farmácias), manipulados e caseiros, e podem ser preparados por meio das técnicas de:

- Decocção: ferver parte da planta junto com a água, normalmente empregada com as partes duras e resistentes, como a casca;
- Infusão: despejar água fervente sobre parte da planta, normalmente empregada com as partes mais frágeis, como folhas;
- Maceração: colocar parte da planta em contato com solvente para extrair as substâncias terapêuticas ¹;



- Tintura: submergir a planta em álcool 70% até que se crie um extrato concentrado. Tinturas devem ser consumidas diluídas em água, por exemplo, 5 gotas da tintura em 200 mL de água.



Álcool Planta medicinal Tintura

Medidas de referência para o preparo de PBP:

Colher de sopa: 15 mL/3 g
 Colher de sobremesa: 10 mL/2 g
 Colher de chá: 5 mL/1 g
 Colher de café: 2 mL/0,5 g
 Xícara de chá ou copo: 150 mL
 Xícara de café: 50 mL
 Cálice: 30 mL

Exemplos de produtos à base de plantas utilizadas no contexto do diabetes *mellitus*

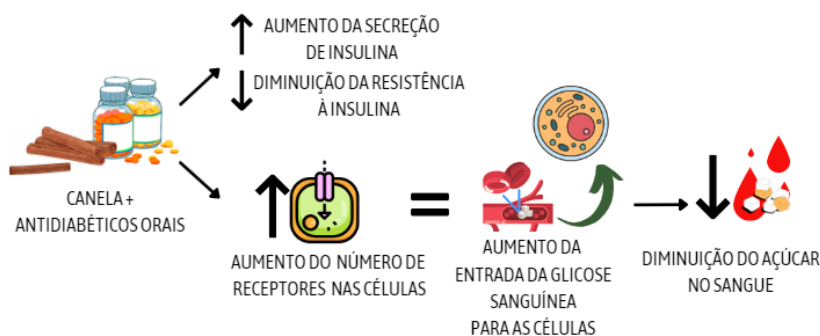
Os PBP vêm sendo utilizados como adjuvantes (tratamento auxiliar ao tratamento convencional para melhor resposta do paciente frente a um problema de saúde) do tratamento medicamentoso de diversos problemas de saúde, incluindo do diabetes *mellitus*.

Cinnamon sp (canela)

Um exemplo de PBP utilizado como adjuvante no tratamento medicamentoso do diabetes *mellitus* é a canela, (*Cinnamon* sp), que auxilia na diminuição dos níveis de glicose (açúcar) no sangue ³.



O efeito antidiabético observado após a utilização da canela se deve ao aumento dos níveis séricos de insulina, à diminuição da resistência à insulina e também do aumento da expressão de receptores de glicose (canais para que o açúcar entre nas células com mais facilidade) ³.



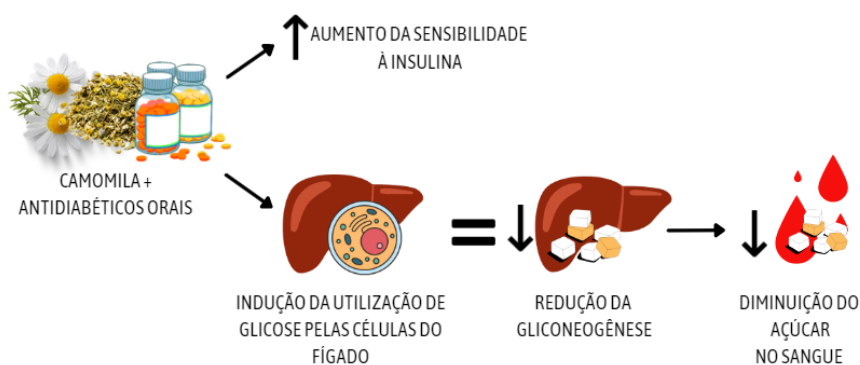
A insulina é responsável por permitir que o açúcar na corrente sanguínea entre nas células do nosso corpo.

Matricaria recutita L (camomila)

Preparações com camomila, (*Matricaria recutita* L), como chás e extratos aquosos e etanólicos, auxiliam no controle glicêmico, com diminuição na glicemia de jejum e glicemia pós-prandial (após alimentação) e na hemoglobina glicada, uma forma da hemoglobina presente nas hemácias, formada por reações no organismo quando o nível de glicose no sangue está elevado ⁴.



Os efeitos antidiabéticos da camomila são possivelmente devido ao aumento da sensibilidade à insulina e à indução da utilização da glicose pelas células do fígado, diminuindo assim a gliconeogênese (formação de glicose pelo fígado) ⁵.



⚠ Apesar das evidências dos benefícios do uso associado de medicamentos e PBP, *seu* uso deve ser acompanhado de um profissional da saúde visando à segurança medicamentosa, uma vez que, mesmo sendo produtos naturais, ainda há riscos de eventos adversos, como a hipoglicemia, falência hepática (falha no fígado) e outros, além de possíveis interações medicamentosas, como a alcaçofra, que pode vir a interagir com diuréticos, antidispépticos (medicamentos utilizados para tratar má digestão) e carminativos (fármacos utilizados no tratamentos de gases). ⁶

Referências:

1.Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC 26, de 13 de maio de 2014, Diário Oficial da União, Brasília, 2014. Disponível em <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>. Acesso em: 09 mai, 2022.

2. RODRIGUES, E *et al.* Produtos à base de plantas: efetividade e segurança no tratamento de pacientes oncológicos. Editora Unesp, 2020. ISBN: 9786557140109. Disponível em <<https://editoraunesp.com.br/catalogo/9786557140109,produtos-a-base-de-plantas>>. Acesso em: 12 de out, 2022.
3. NAMAZI N *et al.* The impact of cinnamon on anthropometric indices and glycemic status in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Complementary therapies in medicine*, 2019. v. 43, p. 92-101.
4. HAJIZADEH-SHARAFABAD F *et al.* Chamomile (*Matricaria recutita* L.) and diabetes mellitus, current knowledge and the way forward: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, 2020, v. 48, p. 102284.
5. KASEB F *et al.* The effect of chamomile (*Matricaria recutita* L.) infusion on blood glucose, lipid profile and kidney function in Type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Progress in Food & Nutrition Science*, 2018, v. 20, p. 110-118.
6. Vista das possíveis interações medicamentosas de fitoterápicos e plantas medicinais incluídas na relação nacional de medicamentos essenciais do SUS: revisão sistemática | Revista Fitos. Disponível em: <<https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/811/992>>

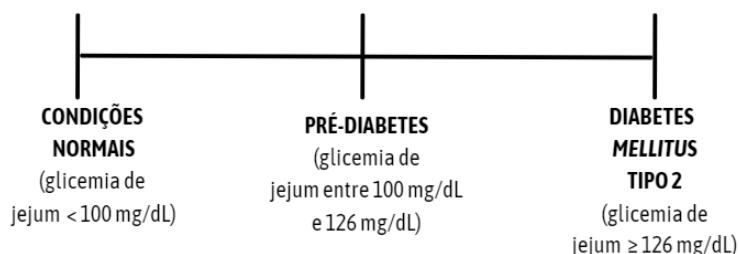
Link de acesso das postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/ChLWUpFOHEy/>

O que é a pré-diabetes e a diabetes *mellitus*?

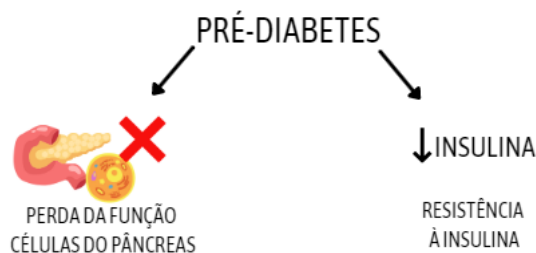
Pré-diabetes

A pré-diabetes é definida por nível de glicemia (açúcares no sangue) superior ao normal (glicemia de jejum com valor < 100 mg/dL), mas inferior ao presente no quadro de diabetes *mellitus* (glicemia de jejum com valor $\geq$ 126 mg/dL), sendo, portanto, um estado de hiperglicemia intermediária ^{1,2}.



É válido ressaltar que nem todos os indivíduos com pré-diabetes irão desenvolver diabetes *mellitus*, uma vez que o nível de glicemia pode ser revertido aos valores normais ³.

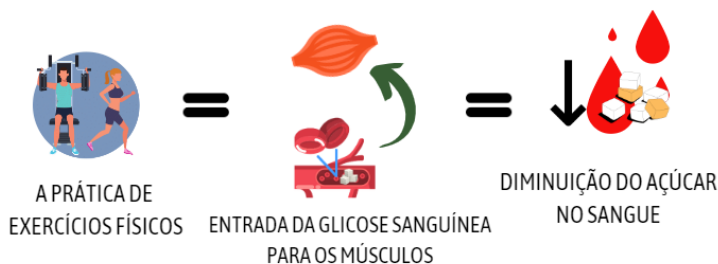
A pré-diabetes é associada à presença simultânea de resistência à insulina, isto é, a diminuição da capacidade deste hormônio de promover a captação de glicose pelas células e perda da função das células do pâncreas, responsáveis pela produção da insulina ².



Estudos reportaram redução no risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* em indivíduos pré-diabéticos após mudanças no estilo de vida, como a adoção de uma dieta saudável e a prática de exercícios físicos ^{4,5}.

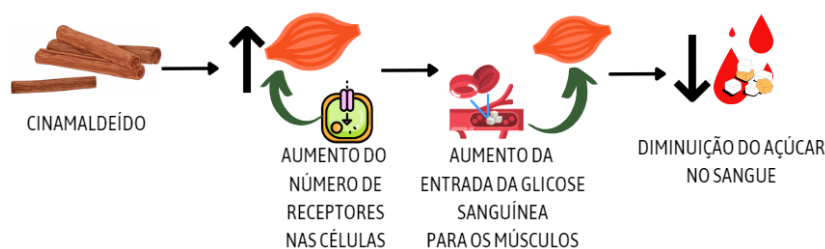


Entre as mudanças no estilo de vida na reversão do quadro de pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2, destaca-se a prática de exercícios físicos, pois há uma redução significativa na concentração de açúcares no sangue ^{4,6}. A redução da glicemia ocorre por meio do aumento da entrada da glicose nos músculos, a qual é utilizada como fonte de energia para o organismo durante as atividades físicas ^{4,6}. Desse modo, a prática de exercícios físicos pode colaborar na prevenção e no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2.



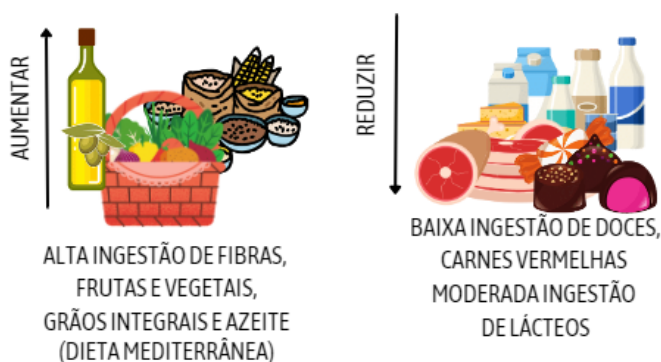
CURIOSIDADE!

A suplementação com pó ou extrato de canela (*Cinnamon* sp.), um PBP, pode ser utilizada para auxiliar na diminuição dos níveis de glicose no sangue! Isso porque um dos componentes da canela, chamado cinamaldeído, promove um aumento do número de receptores de glicose nas células dos músculos, o que permite que haja mais “canais” para a entrada do açúcar que está no sangue ^{7,8}.



⚠ Apesar das evidências dos benefícios dos PBP em pacientes pré-diabéticos e pacientes com diabetes *mellitus*, o uso desses produtos deve ser realizado sob o acompanhamento de um profissional da saúde visando a segurança do usuário.

Além disso, novos hábitos alimentares também auxiliam na prevenção e no. Estudos apontam que uma dieta do tipo mediterrânea pode ser recomendada para a prevenção do diabetes *mellitus* tipo 2 em pacientes pré-diabéticos ^{5,9}.



Referências:

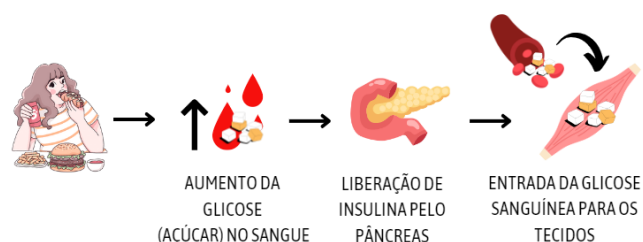
1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2021. Página inicial. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 15 fev. 2022.
2. TABÁK AG, HERDER C, RATHMANN W, BRUNNER EJ, KIVIMÄKI, M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. The Lancet. 2012. v. 379, n. 9833, p. 2279-2290.
3. BEULENS JWJ *et al.* Risk and management of pre-diabetes. European journal of preventive cardiology, 2019. v. 26, n. 2_suppl, p. 47-54.
4. GLECHNER A *et al.* Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. Primary care diabetes, 2018. v. 12, n. 5, p. 393-408.
5. UUSITUPA M *et al.* Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. Nutrients, 2019. v. 11, n. 11, p. 2611.
6. PEIRCE NS. Diabetes and exercise. British Journal of Sports Medicine. 1 jun. 1999. v. 33, n. 3, p. 161-172.
7. NAMAZI N *et al.* The impact of cinnamon on anthropometric indices and glycemic status in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Complementary therapies in medicine, 2019. v. 43, p. 92-101.
8. NIKZAMIR A *et al.* Expression of glucose transporter 4 (GLUT4) is increased by cinnamaldehyde in C2C12 mouse muscle cells. Iranian Red Crescent Medical Journal, 2014. v. 16, n. 2.
9. BACH-FAIG A *et al.* Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public health nutrition, 2011. v. 14, n. 12A, p. 2274-2284.

Diabetes mellitus?

Diabetes mellitus, por sua vez, é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia (níveis altos de glicose no sangue) e pode ocorrer devido a defeitos na ação e/ou na secreção de insulina ¹.



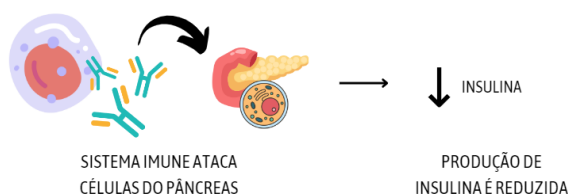
A insulina é um hormônio secretado pelas células do pâncreas após a ingestão de glicose (açúcares) e aminoácidos, sendo responsável por aumentar a captação de glicose pelos tecidos ¹. Logo, a insulina possui a função de permitir que o açúcar na corrente sanguínea entre nas células do nosso corpo.



Inicialmente a diabetes *mellitus* era classificada em autoimune (tipo 1) e não autoimune (tipo 2). Apesar de serem as mais frequentes, também há outros tipos de diabetes, como a gestacional, que é um quadro de hiperglicemia que ocorre durante a gravidez e geralmente, após o parto, é normalizado aos valores normais de glicemia (açúcar) ².



Diabetes mellitus tipo 1: pode ser causada por fatores genéticos (e.g., histórico familiar) e ambientais (e.g., infecção viral, como a caxumba). É considerada uma doença autoimune, pois o sistema imunológico do indivíduo ataca (destrói ou danifica) as células do pâncreas e, assim, a produção de insulina é reduzida, podendo ou não parar de ser produzida ^{2,3}.



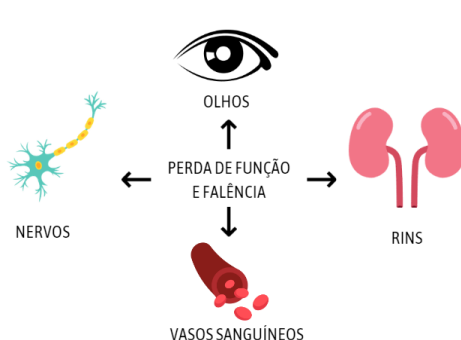
Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2): é caracterizada pela resistência à insulina, que é a diminuição da capacidade deste hormônio de promover a captação de glicose pelas células. Logo, há uma falha das células do pâncreas em compensar a resistência à insulina ².



A DM2 está frequentemente associada ao risco de obesidade e da síndrome metabólica, que é uma condição caracterizada pela coexistência de algumas alterações metabólicas, como hipertensão arterial e dislipidemia (lipoproteína de alta densidade (HDL) reduzida e triglicerídeos elevados) ^{2,4}.



A hiperglicemia crônica causada pela diabetes *mellitus* está associada a danos a longo prazo, tais como a perda de função e falência de vários órgãos, especialmente os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos ⁴.



Essa perda de função pode resultar em uma maior susceptibilidade a infecções por fungos e bactérias, além de danos à visão, aumento do colesterol e, em casos mais graves, até mesmo óbito ².

Segundo a Federação Internacional de Diabetes, no ano de 2021, 537 milhões de adultos possuíam o diagnóstico de diabetes *mellitus* no mundo, englobando os dois tipos descritos anteriormente, com estimativas para 643 milhões de adultos em 2030 e para 783 milhões em 2045 ⁵. Ademais, as complicações geradas por essa doença foram responsáveis por 6,7 milhões de óbitos, gerando a estatística de uma morte a cada cinco segundos ⁵.

Prevalência do diabetes *mellitus*:



Diante desse cenário, ao longo dos últimos anos, os PBP vêm sendo utilizados como uma estratégia interessante no tratamento do diabetes *mellitus*, exercendo um papel importante como coadjuvantes no tratamento e controle.

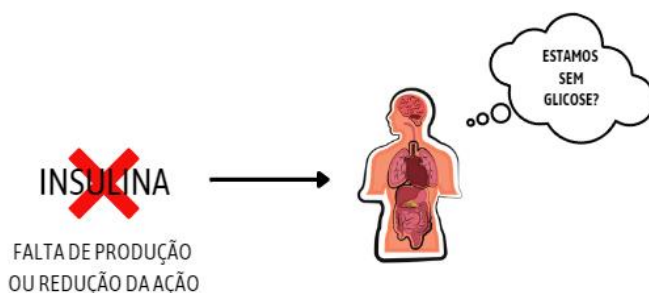
Referências:

1. CARVALHEIRA JBC, ZECCHIN HG, SAAD MJA. Vias de sinalização da insulina. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2002, v. 46, n. 4, p. 419-425.
2. THOMAS CC, PHILIPSON LH. Update on diabetes classification. Medical Clinics, 2015 v. 99, n. 1, p. 1-16.
3. FILIPPI CM, VON HERRATH MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. Diabetes, 2008, v. 57, n. 11, p. 2863-2871.
4. HAN TS, LEAN MEJ. Metabolic syndrome. Medicine, 2011, v. 39, n. 1, p. 24-31.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2021. Página inicial. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 15 fev. 2022.

A diabetes *mellitus* e os mecanismos fisiopatológicos

Quais são as consequências da falta ou da redução da ação de insulina no organismo?

A insulina é o hormônio responsável por aumentar a captação de glicose pelos tecidos e a sua falta de produção ou de ação faz com que o organismo ‘entenda’ que está faltando glicose, uma vez que esta é utilizada como fonte de energia para nossas células ¹.



Sem essa fonte de energia, o organismo ativa outros mecanismos de produção e liberação de glicose, como a produção de glicose pelo fígado. Com isso, o quadro hiperglicêmico é aumentado ¹.

⚠ É válido ressaltar que o quadro hiperglicêmico pode ser agravado em pessoas com dietas ricas em gorduras e carboidratos, como por exemplo, doces e massas.



Evidência científica:

A planta medicinal *Nigella sativa* (cominho preto) apresenta efetividade na redução da glicose sanguínea, além de reduzir os resultados indesejáveis em consequência a alta concentração de açúcares no sangue ².

Um estudo envolvendo a *Nigella sativa* demonstrou que esta planta medicinal contribui no controle glicêmico (níveis de glicose) devido sua ação antioxidante que auxilia na melhora da função das células do pâncreas (células β pancreáticas), que são as responsáveis pela liberação de insulina ². Com isso, a *Nigella sativa* também pode auxiliar no quadro de resistência à insulina e pode ser combinada com os antidiabéticos orais ².

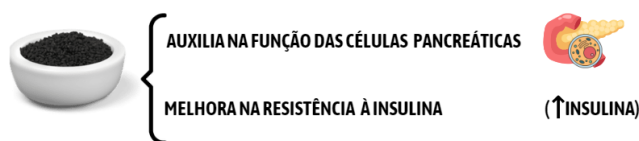
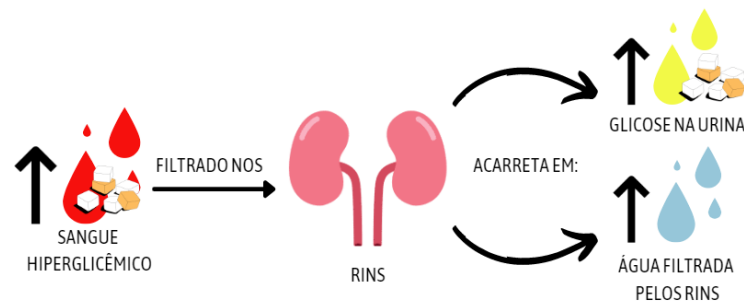


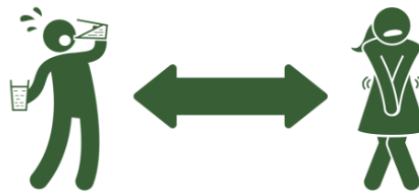
Imagem ilustrativa da *Nigella sativa*, conhecida popularmente como cominho preto.
Quais são as consequências da hiperglicemia aos rins?

Em decorrência da filtração do sangue rico em glicose pelos rins, também pode ser observada a presença de glicose na urina (glicosúria) ¹. A grande quantidade de glicose filtrada

pelos rins acarreta um aumento na quantidade de água filtrada pelos mesmos, processo denominado diurese osmótica ¹.



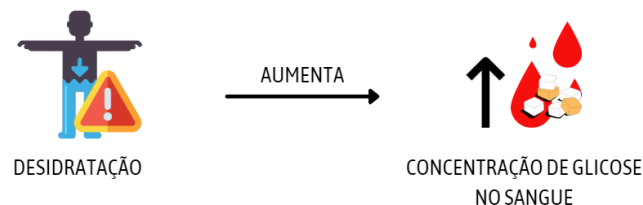
Como consequência, podemos observar dois sintomas do diabetes *mellitus*: aumento do volume urinário (poliúria) e sede excessiva (polidipsia) devido à grande perda de água ^{3,4}.



Ainda, com a falta de captação da glicose pelos tecidos, o indivíduo pode sentir cansaço e fome aumentada (polifagia), que é um mecanismo ativado pelo corpo na tentativa de alcançar níveis de glicose adequados ⁴.



A perda excessiva de água por meio da urina também pode causar desidratação, o que aumenta ainda mais a concentração de glicose no sangue ⁴.



Esse aumento na concentração de glicose no sangue pode levar à insuficiência circulatória periférica, pois há uma maior dificuldade de oxigenação dos tecidos, principalmente, em órgãos mais sensíveis com vasos sanguíneos de menor calibre como cérebro (neuropatia), retina (retinopatia) e rins (nefropatia), acompanhado de um quadro de hipotensão arterial (diminuição da pressão arterial) ^{5,6}.

Evidência científica:

A planta medicinal *Cornus officinalis* (Corni Fructu), amplamente utilizada na medicina tradicional chinesa, auxilia no funcionamento dos rins aumentando e melhorando a eficiência da filtração glomerular (passagem de parte do plasma sanguíneo para os rins). Logo, a Corni Fructu é efetiva na eliminação de compostos pela urina e pode assim auxiliar na manutenção da pressão arterial em pessoas com diagnósticos de diabetes *mellitus* ⁷.



Diabetes *mellitus* e o metabolismo de lipídios

Em pessoas com diagnóstico de diabetes *mellitus* são observadas alterações no metabolismo de lipídios (gorduras), o que pode acarretar no desenvolvimento de dislipidemia (níveis elevados de lipídios no sangue) ⁸.

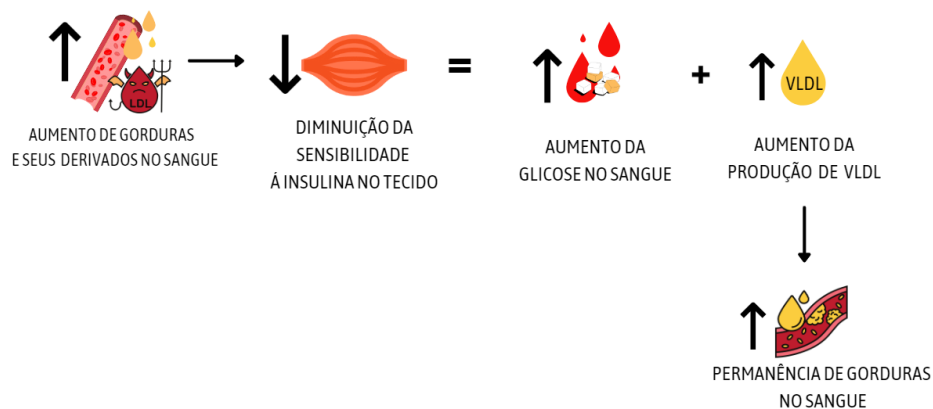


Como acontece o aumento de lipídios no sangue de pessoas com diabetes *mellitus*?

A insulina é um hormônio que atua inibindo o processo de degradação de lipídios e na sua ausência ou defeitos em sua ação há um aumento da degradação dos lipídios, o que acarreta o aumento do aporte de gorduras e seus derivados como ácidos graxos, triglicérides, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na corrente sanguínea ^{9,10}.



Com a liberação excessiva de ácidos graxos na corrente sanguínea há redução da sensibilidade à insulina no tecido muscular, também contribuindo para o quadro de hiperglicemia e para o aumento da produção de VLDL ⁸. Essa alteração é responsável pela diminuição do armazenamento de colesterol e triglicérides pelos tecidos, permanecendo estes em níveis aumentados no sangue ^{8,9}.



Relembrando o que é VLDL e LDL

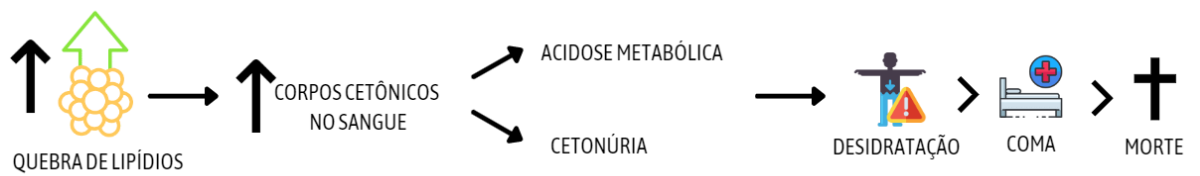
- **VLDL**: possui a função de transportar triglicerídeos e colesterol pela corrente sanguínea para serem armazenados e utilizados como fonte de energia. É conhecido como colesterol “ruim”, pois a sua baixa densidade faz com que se deposite na parede das artérias, o que pode causar uma doença conhecida como aterosclerose (acúmulo de gordura nas artérias) ^{11,12}.



- **LDL**: assim como o VLDL, também é considerado um colesterol “ruim” e quando em altas concentrações na corrente sanguínea, também pode se depositar na parede interna das artérias, obstruindo o fluxo sanguíneo e podendo causar, por exemplo, infarto e acidente vascular cerebral (derrame) ^{11,12}.



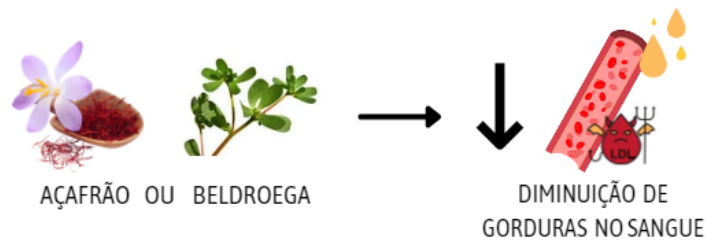
No fígado também ocorre a degradação de lipídios e seus derivados em corpos cetônicos, que são produtos da degradação de lipídios para obtenção de glicose, causando um quadro de hipercetonemia, que é o aumento de corpos cetônicos no sangue ⁹. A hipercetonemia pode causar acidose metabólica e cetonúria, que é o aumento de corpos cetônicos na urina, o que também provoca um aumento do volume urinário e pode levar a quadros de desidratação, coma e morte ¹¹.



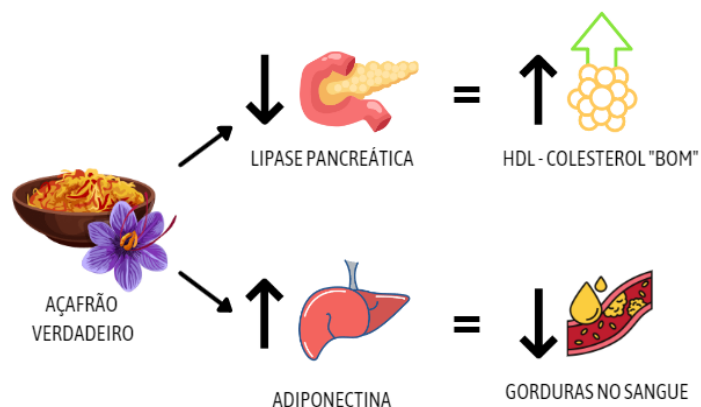
Neste contexto podemos citar dois PBP que são efetivas na regulação do perfil lipídico em pacientes com diagnóstico de diabetes ^{12,13}:

- *Crocus sativus* (açafrão verdadeiro)
- *Purslane* também conhecida como *Portulaca oleracea* (Beldroega)

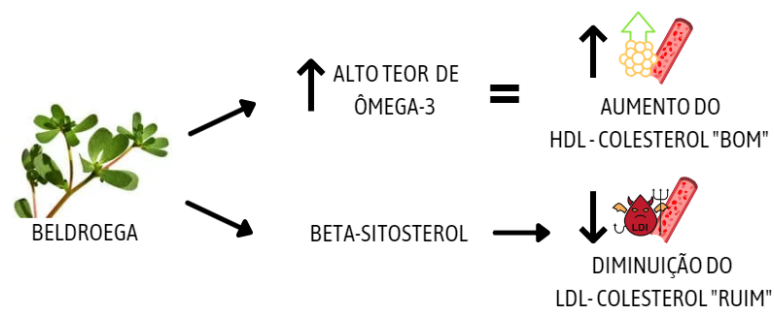
A suplementação com esses PBP diminui os níveis sanguíneos de triglicerídeos e o colesterol “ruim” (VLDL e LDL), reduzindo os desfechos negativos que este quadro de dislipidemia pode acarretar na saúde de pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus* ^{12,13}.



O açafrão verdadeiro inibe a lipase pancreática, enzima responsável por quebrar a gordura da alimentação em moléculas menores, e aumenta os níveis de adiponectina, um hormônio que atua no fígado reduzindo a síntese de gorduras e de glicose, logo, o seu uso reduz os níveis séricos de glicose e gordura livres ^{13,14}.

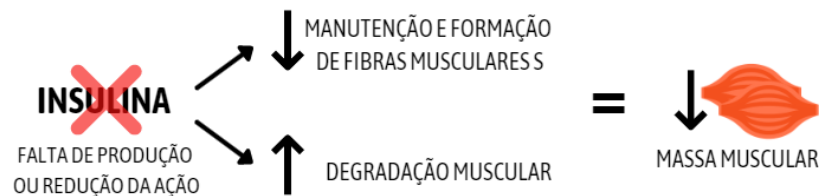


A Beldroega, por sua vez, possui alto teor de ácidos graxos ômega-3, que são responsáveis pela melhora da ação da insulina e do perfil lipídico, uma vez que aumentam níveis séricos do colesterol “bom” (lipoproteínas de alta densidade (HDL)) e reduzem os níveis do colesterol “ruim” (LDL) ^{10,15}. Além disso, a Beldroega possui um componente ativo chamado beta-sitosterol que possui ação redutora dos níveis de colesterol e LDL ^{10,15}.

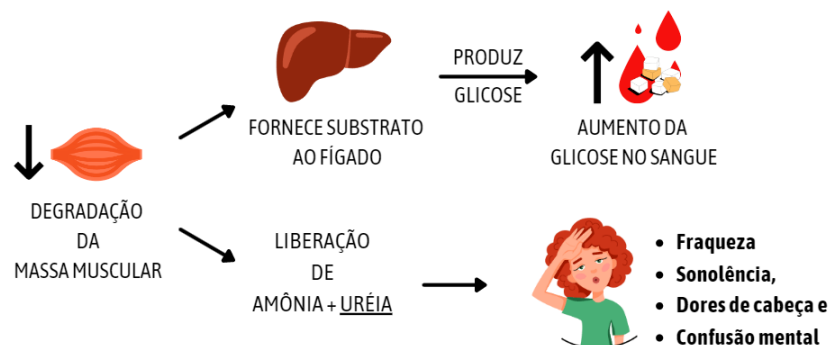


Diabetes mellitus e a síntese de proteínas

A ausência de insulina ou defeitos na sua ação diminuem a velocidade da produção de proteínas, o que irá interferir na formação e na manutenção de fibras musculares, além de aumentar a velocidade de degradação muscular (catabolismo proteico) e perda de massa muscular ^{16,17}.

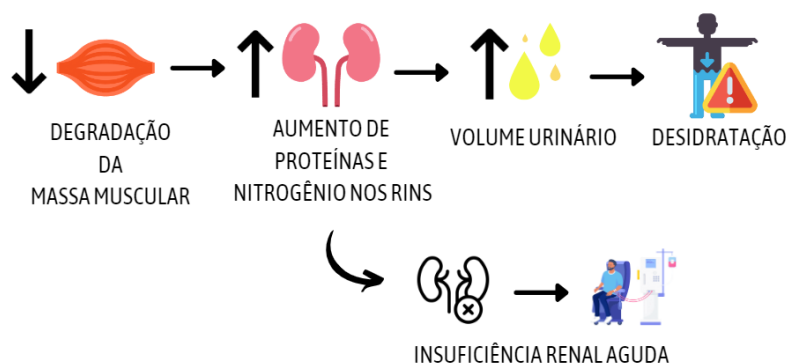


A degradação muscular irá fornecer ao fígado substrato para a produção de glicose, o que pode aumentar o quadro hiperglicêmico e liberar na corrente sanguínea produtos da degradação de proteínas como ureia e amônia ¹⁷. O aumento de ureia na corrente sanguínea pode levar a sintomas de fraqueza, sonolência, dores de cabeça e confusão mental ¹⁷.



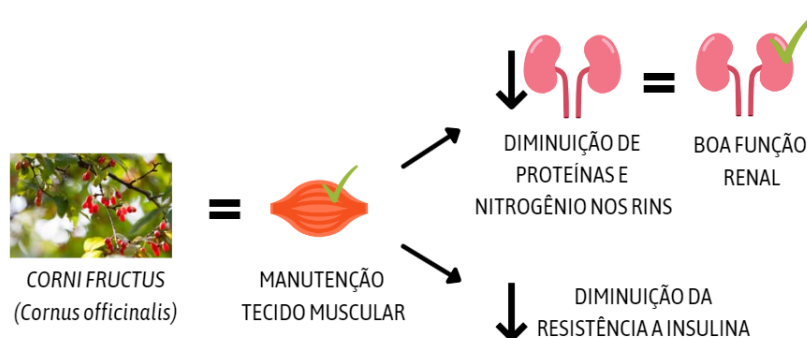
A degradação de proteínas também resulta no aumento proteínas e nitrogênio filtrado pelos rins (devido a composição dos produtos de degradação das proteínas), o que favorece o aumento do volume urinário, e consequentemente, a perda de água e eletrólitos (e.g., de potássio), podendo desencadear um quadro de desidratação ^{17,18}. Além disso, a presença de

proteínas na urina (proteinúria), quando em condições crônicas, pode acarretar em um quadro de insuficiência renal aguda ^{17,18}.



Algumas plantas medicinais amplamente utilizadas na medicina tradicional chinesa, tais como a *Rhizoma Dioscoreae* (SanYak) e *Cornus officinalis* (Corni Fructus), são efetivas na redução de proteínas na urina de pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*. O uso racional dessas plantas auxilia na manutenção do tecido muscular por meio do controle do suprimento de glicose e gorduras no tecido, melhorando a oxigenação e reduzindo a resistência à insulina

¹⁹.



Apesar das evidências dos benefícios da associação dos PBP ao tratamento medicamentoso do diabetes *mellitus*, seu uso deve ser acompanhado de um profissional da saúde.

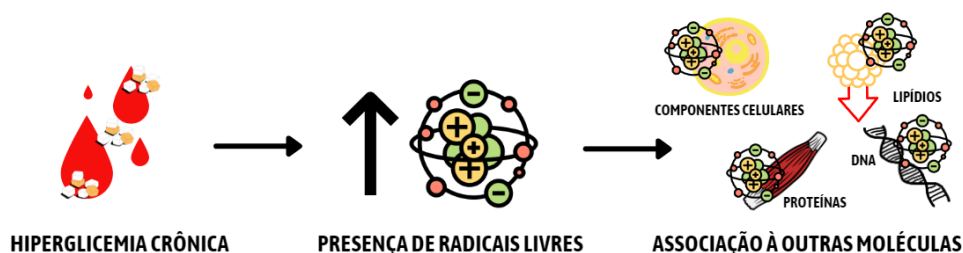
Referências:

- 1.MARTINS FS. MECANISMOS DE AÇÃO DA INSULINA 1 Introdução. Rev Med (São Paulo). 2006;85(4) edição comemorativa:124-9, p. 1–13, 2016.
- 2.HASSAN STS, ŠUDOMOVÁ M. Comment on: Effects of nigella sativa on type-2 diabetes mellitus: A systematic review. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, v. 17, n. 5.
- 3.MAKARYUS AN, MCFARLANE SI. Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2006, v. 73, n. 1, p.65–71.
- 4.BETTENCOURT-SILVA R *et al.* Diabetes-related symptoms, acute complications and management of diabetes mellitus of patients who are receiving palliative care: A protocol for a systematic review. BMJ Open, 2019, v. 9, n. 6, p. 1–5.

5. THORNALLEY PJ, RABBANI N. Protein damage in diabetes and uremia identifying hotspots of proteome damage where minimal modification is amplified to marked pathophysiological effect. *Free Radical Research*, 2011, v. 45, n. 1, p. 89–100.
6. PANG B *et al.* Traditional chinese medicine for diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*, 2020, v. 99, n. 7.
7. ZHANG L *et al.* Chinese herbal medicine for diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMJ Open*, 2019, v. 9, n. 4, p. 1–13.
8. PINHO L *et al.* Hipertensão e dislipidemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão integrativa. *Revista Norte Mineira de Enfermagem*, v. 4, n. 1, p. 87–101, 2015.
9. ARORA M *et al.* A Study on Lipid Profile and Body Fat in Patients with Diabetes Mellitus. *The Anthropologist*, v. 9, n. 4, p. 295–298, 2007.
10. HADI A. Effect of purslane on blood lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. v. 2030, n. September, p. 1–10, 2018.
11. HILL MF, BORDONI B. Hyperlipidemia. *StatPearls*, 8 fev. 2022.
12. BARONE B *et al.* Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. n. 6, 2007.
13. GIANNOULAKI P *et al.* Impact of *Crocus sativus* L. on metabolic profile in patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome: A systematic review. *Nutrients*, v. 12, n. 5, 2020.
14. TOMAS E *et al.* Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v.99, p.16309-16313, 2002
15. SAEIDNIA S *et al.* The Story of Beta-sitosterol- A Review. *European Journal of Medicinal Plants*, v. 4, n. 5, p. 590–609, 2014.
16. WORKENEH B, BAJAJ M. The regulation of muscle protein turnover in diabetes. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*; 45:2239–2244; 2013
17. TORRES BT, JÁUREGUI OI, DE LUIS ROMÁN, DA. Abordaje nutricional del paciente con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica, a propósito de un caso. *Nutrición Hospitalaria*, v. 34, p. 18–37, 2017.
18. JEON J, KIM J. Dipstick proteinuria and risk of type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Translational Medicine*, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2021.
19. TIAN J *et al.* Evidence and potential mechanisms of traditional Chinese medicine for the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 21, n. 8, p. 1801–1816, 2019.

O estresse oxidativo na diabetes mellitus

Nesta seção será apresentado o estresse oxidativo, uma complicação da hiperglicemia crônica (aumento da glicose no sangue por longos períodos), e suas consequências ao paciente com diagnóstico de diabetes *mellitus*. A hiperglicemia crônica está associada ao aumento da produção e liberação de radicais livres, que são moléculas instáveis, altamente reativas e que tendem a se associar de maneira rápida a outras moléculas.

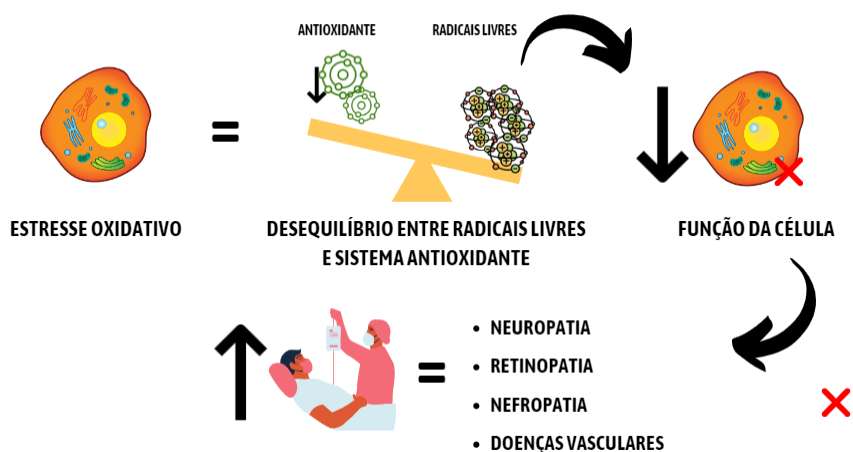


Ao se ligar em outras moléculas, tais como lipídios e proteínas, os radicais livres possuem a capacidade de modificar as propriedades químicas e funcionais dessas moléculas, acarretando em um quadro de estresse oxidativo nas células ^{1,2}.



Estresse oxidativo:

Este estresse é decorrente do desequilíbrio entre a geração de radicais livres e a supressão dos sistemas de defesa antioxidante, assim, contribuindo para o desenvolvimento e progressão das complicações diabéticas como neuropatia, retinopatia, nefropatia e doenças vasculares periféricas, que serão descritos adiante ^{1,2}.

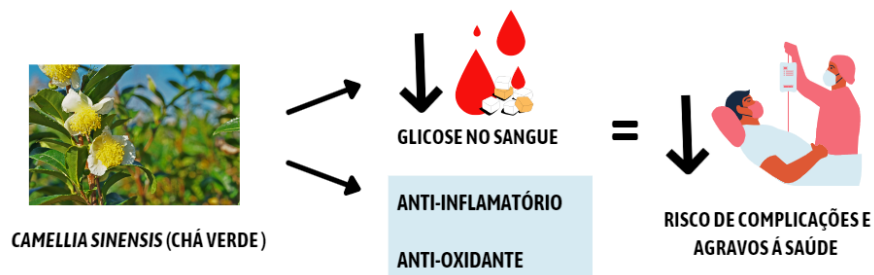


Os radicais livres possuem a capacidade de “atacar” as células beta das ilhotas pancreáticas, que são responsáveis por sintetizar e secretar o hormônio insulina, prejudicando o funcionamento do pâncreas e comprometendo ainda mais a quantidade e a qualidade da insulina secretada ^{3,4}. A presença de radicais livres também estimula a liberação de substâncias pró-inflamatória, estabelecendo um quadro inflamatório e atuando na piora da saúde destes pacientes ^{3,4}.



Podemos citar um PBP que há evidência de sua efetividade na redução do quadro de estresse oxidativo nas células quando seu uso é associado ao tratamento medicamentoso em pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus*, sendo: *Camellia sinensis* (Chá verde).

A *Camellia sinensis* atua no controle do nível glicêmico (de açúcar), além de reduzir o quadro inflamatório e oxidativo instalado devido a hiperglicemia crônica ^{5,6}.



Os componentes do chá verde podem:

- Reduzir a glicemia de jejum ^{5,6};



- Aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias (e.g. IL-10): atuam na defesa do estresse oxidativo no organismo e previnem o quadro inflamatório ^{7,8};



- Diminuir a presença de citocinas pró-inflamatórias (e.g. IL-1, IL-6, e TNF- α): atuam no quadro inflamatório ^{7,8};



- Reduzir a proteína C reativa: proteína associada a eventos cardiovasculares (e.g., infarto e acidente vascular cerebral) ⁸.



Em suma, o chá verde possui compostos que reduzem o risco de desenvolvimento e progressão das complicações do diabetes *mellitus* associadas ao quadro inflamatório e estresse oxidativo instalados devido a hiperglicemia crônica.

Referências:

- 1.IGHODARO OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomedicine and Pharmacotherapy, v. 108, n. September, p. 656–662, 2018.
- 2.HASSAN STS, ŠUDOMOVÁ M. Effects of nigella sativa on type-2 diabetes mellitus: A systematic review. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n. 5, 2020.
- 3.WORKENEH B, BAJAJ M. The regulation of muscle protein turnover in diabetes. Int. J. Biochem. Cell Biol.; 45:2239–2244; 2013
- 3.LOSADA-BARRAGÁN M. Physiological effects of nutrients on insulin release by pancreatic beta cells. Molecular and Cellular Biochemistry, v. 476, n. 8, p. 3127–3139, 2021.
- 4.KNAPP M, TU X, WU R. Vascular endothelial dysfunction , a major mediator in diabetic cardiomyopathy. Acta Pharmacologica Sinica, n. February 2018, p. 1–8, 2019.
- 5.ASBAGHI O *et al.* The effect of green tea on C-reactive protein and biomarkers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Complementary Therapies in Medicine, v. 46, n. August, p. 210–216, 2019.
- 6.XU R *et al.* Effects of green tea consumption on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition and Metabolism, v. 17, n. 1, p. 1–13, 2020.
- 7.TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IMMUNOTHERAPY, I. I.-. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. p. 1–16, 2017.
- 8.LIBBY P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. Journal of the American College of Cardiology, v. 70, n. 18, p. 2278–2289, 2017.

Links de acesso às postagens nas redes sociais:

<https://www.instagram.com/p/ChnbvWNOTFC/>

https://www.instagram.com/p/ChvJ0H0Oy___/

<https://www.instagram.com/p/CiLYgbMOWzN/>

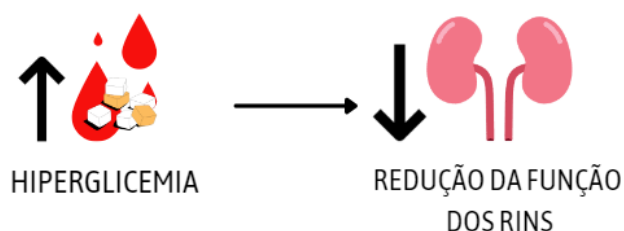
<https://www.instagram.com/p/CiTndIO22q/>
<https://www.instagram.com/p/CjEJDMGO3LZ/>
<https://www.instagram.com/p/CjJpEf7Nx7n/>

E quais os riscos quando a diabetes *mellitus* não é tratada?

Aqui serão abordados alguns riscos associados à diabetes *mellitus* não controlada, especialmente quando não há o acompanhamento de uma equipe de saúde.

Doença renal diabética (nefropatia diabética)

É uma doença progressiva caracterizada pela redução da função renal devido aos níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia) ¹.



As alterações resultantes do estresse oxidativo (comentado detalhadamente no nosso tópico anterior, página 23) causam maior filtração (hiperfiltração glomerular) e pressão no glomérulo (hipertensão glomerular) ¹. Como resultado, tem-se aumento do tamanho dos rins (hipertrofia renal), acarretando perda de albumina - uma proteína - na urina (albuminúria ou proteinúria) ¹.

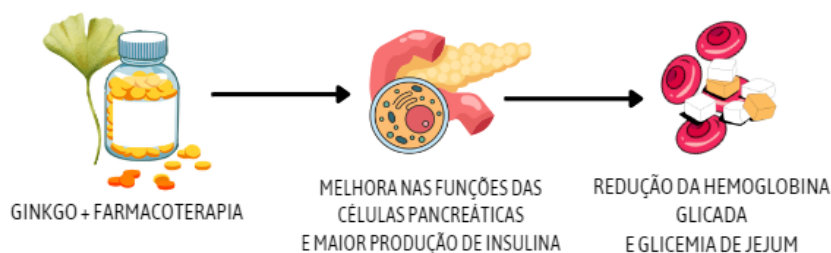


Para você saber: glomérulo é a rede de pequenos vasos sanguíneos (capilares) pelo qual o sangue passa para ser filtrado nos rins.

Curiosidade!

A planta *Ginkgo biloba*, conhecida popularmente como Ginkgo, pode auxiliar no quadro de diabetes *mellitus* e nefropatia diabética ^{2,3}. Quando associado aos medicamentos para tratamento do diabetes, o extrato de Ginkgo reduziu a hemoglobina glicada e a glicemia de

jejum de pacientes com diagnóstico de diabetes, pois melhorou a função das células pancreáticas e promoveu maior produção de insulina ^{2,3}.

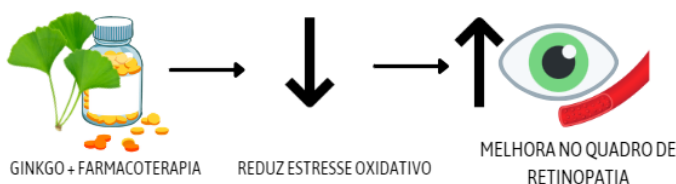


Uma revisão sistemática também reportou que o uso do extrato do Ginkgo pode reduzir a albumina na urina e melhorar a função renal ².



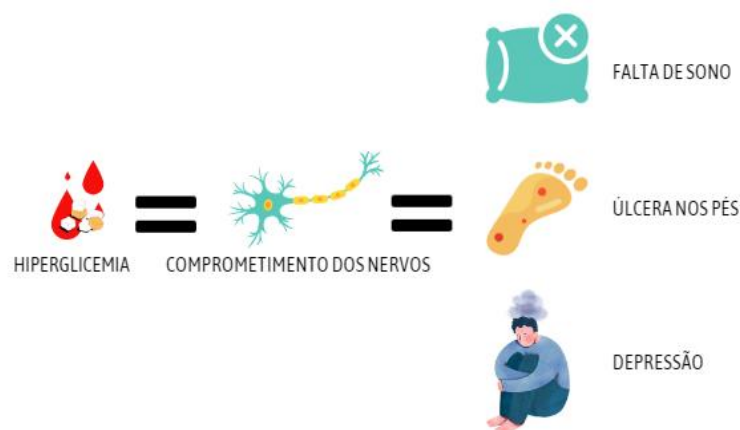
Retinopatia diabética

É causada por danos aos vasos sanguíneos do olho (retina) e pode comprometer a visão da pessoa com diagnóstico de diabetes *mellitus* ⁴. Esse dano aos vasos sanguíneos ocorre pelos níveis de glicemia altos e não controlados ⁴. O Ginkgo também é efetivo na prevenção de avanços da retinopatia diabética, ⁵ além de reduzir o estresse oxidativo, responsável pelas complicações do diabetes *mellitus* ⁵.

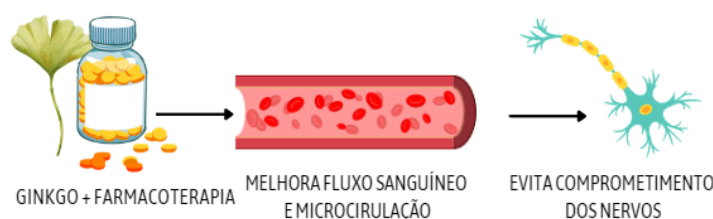


Neuropatia periférica diabética

É o comprometimento do funcionamento dos nervos periféricos e está associada a várias outras complicações, incluindo falta de sono, depressão e úlceras nos pés (ferida na parte inferior do pé) ⁶.



O Ginkgo, por melhorar fluxo sanguíneo e a microcirculação, pode evitar o comprometimento dos nervos ^{7,8}.



Referências:

- 1.UMANATH K, LEWIS JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. American journal of kidney diseases, 2018, v. 71, n. 6, p. 884-895.
- 2.ZHANG L *et al*. Ginkgo biloba extract for patients with early diabetic nephropathy: a systematic review. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, v. 2013, 2013.
- 3.AZIZ TA *et al*. The efficacy and safety of Ginkgo biloba extract as an adjuvant in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Drug design, development and therapy, 2018, v. 12, p. 735.
- 4.LECHNER J, O'LEARY OE, STITT AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision research, 2017, v. 139, p. 7-14.
- 5.ZHAO Y *et al*. The improvement of oxidative stress by two proprietary herbal medicines in type 2 diabetes. Complementary Therapies in Medicine, 2018, v. 40, p. 120-125.
- 6.ZAKIN E, ABRAMS R, SIMPSON DM. Diabetic neuropathy. In: Seminars in neurology. Thieme Medical Publishers, 2019. p. 560-569.
- 7.TIAN J, LIU Y, CHEN K. Ginkgo biloba extract in vascular protection: molecular mechanisms and clinical applications. Curr Vasc Pharmacol, v. 15, n. 6, p. 532-548, 2017.
- 8.SUNG J *et al*. Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents the ischemic brain injury-induced decrease in parvalbumin expression. Laboratory animal research, 2012, v. 28, n. 2, p. 77-82.

Farmacoterapia do diabetes *mellitus* e as evidências associada ao uso de PBP

Antidiabéticos orais

Agora serão abordadas algumas classes farmacológicas comumente prescritas no tratamento de pessoas com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 e os benefícios desses medicamentos associados ao uso da planta medicinal *Nigella sativa*.

Sulfonilureias

Considera-se de primeira linha para o tratamento do diabetes *mellitus* e atuam por meio da estimulação da secreção de insulina pelas células pancreáticas ¹. Exemplo: Glimepirida.



O PBP *Nigella sativa*, conhecida popularmente como cominho preto, pode melhorar o controle glicêmico, bem como reduzir a resistência à insulina e aumentar os níveis de insulina sérica quando associada aos antidiabéticos orais ².



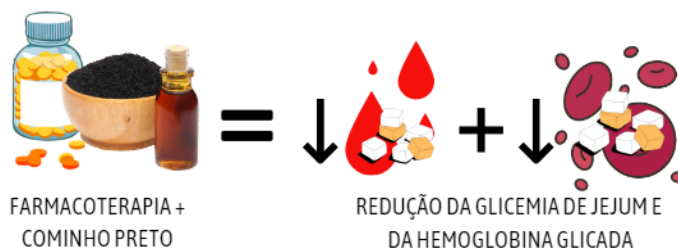
A *Nigella sativa* melhora a função das células pancreáticas.

Biguanidas

Atuam reduzindo a produção de glicose (gliconeogênese) pelo fígado ³. Exemplo: metformina.



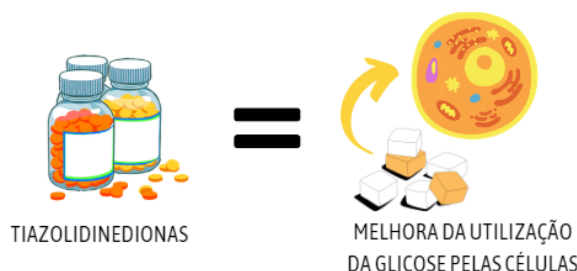
A associação entre o medicamento metformina e a *Nigella sativa*, seja na sua forma em óleo ou em pó, pode reduzir a glicemia de jejum e os níveis de hemoglobina glicada, uma forma da hemoglobina presente nas hemácias, formada por reações no organismo quando o nível de glicose no sangue está elevado ⁴.



A *Nigella sativa* reduz a gliconeogênese ⁵.

Tiazolidinedionas

É a classe de medicamentos que trata exclusivamente a resistência à insulina, condição metabólica que está diretamente associada à incidência da diabetes *mellitus* tipo 2. Essa classe melhora a utilização da glicose pelas células ⁶. Exemplo: rosiglitazona.



Uma revisão sistemática avaliou os efeitos do uso da *Nigella sativa* associada à rosiglitazona, foi observado redução da glicemia de jejum e pós-prandial e da resistência à insulina ⁷.



A *Nigella sativa* aumenta a secreção de insulina e diminui a gliconeogênese ⁷.

Referências:

- 1.LV W *et al.* Mechanisms and characteristics of sulfonylureas and glinides. Current topics in medicinal chemistry, 2020, v. 20, n. 1, p. 37-56.
- 2.HAMDAN A, HAJI IDRUS R, MOKHTAR MH. Effects of *Nigella sativa* on type-2 diabetes mellitus: a systematic review. International journal of environmental research and public health, 2019, v. 16, n. 24, p. 4911.
- 3.KATHURIA D *et al.* Biguanides: Species with versatile therapeutic applications. European Journal of Medicinal Chemistry, 2021, v. 219, p. 113378.
- 4.DARYABEYGI-KHOTBEHSARA R *et al.* *Nigella sativa* improves glucose homeostasis and serum lipids in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Complementary therapies in medicine, 2017 v. 35, p. 6-13, 2017.

- 5.HOUCHER Z *et al.* Effects of methanolic extract and commercial oil of *Nigella sativa* L. on blood glucose and antioxidant capacity in alloxan-induced diabetic rats. *Pteridines*, 2007, v. 18, n. 1, p. 8-18.
- 6.LEBOVITZ, H. E. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Current diabetes reports*, 2019, v. 19, n. 12, p. 1-13.
- 7.HESHMATI J, NAMAZI N. Effects of black seed (*Nigella sativa*) on metabolic parameters in diabetes mellitus: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, 2015, v. 23, n. 2, p.

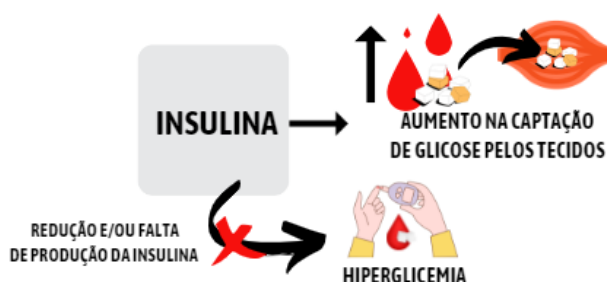
Insulina e o uso de PBP

Nesta seção será abordada a insulina exógena, ou seja, aquela não produzida pelo corpo, além de apresentar algumas plantas medicinais que possuem ação sobre a insulina endógena, ou seja, aquela produzida pelo corpo.



(Uso de insulina associado à PBP)

A insulina é o hormônio responsável por aumentar a captação de glicose (açúcar) pelos tecidos e a sua falta de produção ou de ação leva a um quadro de hiperglicemia (aumento de açúcar no sangue) ¹.



A **insulina exógena** é utilizada no tratamento medicamentoso de pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 (autoimune) ². No entanto, alguns pacientes diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 (não autoimune) também podem fazer uso de insulina em combinação com antidiabéticos orais ². Nestes casos, o uso da insulina por pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 está relacionado ao avanço da doença e a redução da capacidade das células do pâncreas em produzir insulina, resultando na diminuição ou até mesmo no fim da produção de insulina ².



Você conhece os tipos de insulinas existentes?³

Quadro 1. Descrição dos tipos de insulina, indicação e cuidados.

Ação	Tipo de insulina	Início da ação (duração do efeito)	Indicação e cuidados
Ultrarrápida	Lispro, Asparte e Glulisina	<15 minutos (4-6 horas)	Por possuir início de ação quase imediato pode ser aplicada em até 30 minutos antes das refeições ou logo após comer. Ajuda a manter os níveis de glicose (açúcares) estáveis após a ingestão de alimentos e em picos glicêmicos ao longo do dia.
Rápida	Insulina regular humana (Novolin® e Humulin®)	<15 minutos (5-8 horas)	Deve ser aplicada de 20 a 30 minutos antes das refeições, evitando assim, picos de glicemia (açúcar) após as refeições.
Intermediária	Insulina NPH	1-2 horas (12-20 horas)	Como seu efeito pode durar de 12 a 20 horas, deve ser utilizada de uma a duas vezes ao dia para evitar quadros de hipoglicemia (redução acentuada nos níveis de açúcar no sangue).

Longa ação	Glargina e o Detemir	1-2 horas (20-24 horas)	Como seu efeito pode durar de 20 a 24 horas, deve ser aplicada uma vez ao dia e utilizada para manter uma quantidade constante de insulina no sangue, o que imita a insulina produzida pelo nosso corpo, ou seja, basal, e mínima ao longo do dia.
-------------------	----------------------	-------------------------	--

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Podemos citar dois PBP, *Panax ginseng* (ginseng) e *Nigella sativa* (cominho preto), que podem ser utilizadas como coadjuvantes no manejo do diabetes *mellitus*, principalmente do tipo 2, pois apresentam ação nos níveis de **insulina endógena**, ou seja, **aquela produzida pelo corpo** ^{4,5}.

O extrato seco de *Panax ginseng* (Ginseng) apresenta efeito protetor nas células pancreáticas, reduzindo o estresse oxidativo e prevenindo a morte dessas células, além de promover um aumento na secreção de insulina endógena, melhorando assim, o perfil glicêmico ⁴.

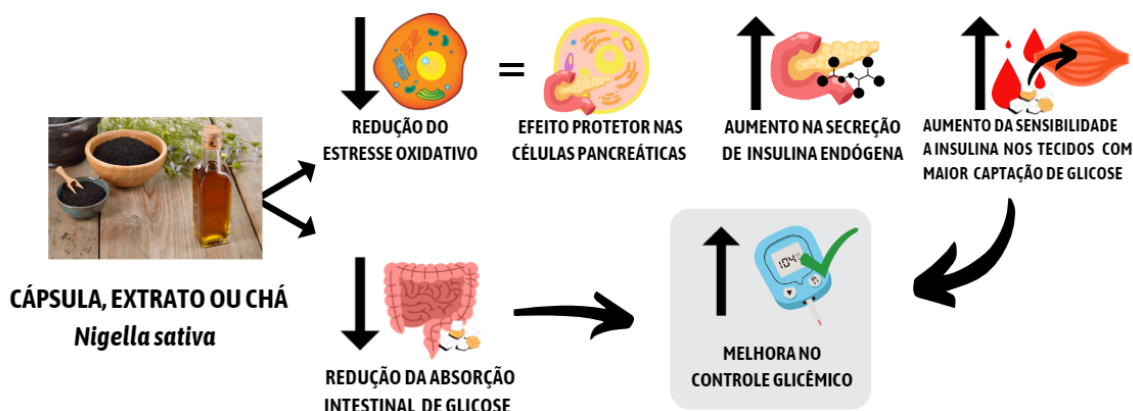


Relembrando:

O estresse oxidativo está associado à hiperglicemia crônica (aumento da glicose no sangue por longos períodos), a qual se relaciona com o aumento da produção e liberação de radicais livres, que são moléculas instáveis, altamente reativas e que tendem a se ligar de maneira rápida a outras moléculas ^{6,7}. Como resultado, o estresse oxidativo pode levar ao desenvolvimento ou progressão de complicações do diabetes, tais como neuropatia (dano aos nervos), retinopatia (dano à retina) e nefropatia (dano aos rins) ^{6,7}.

A utilização de *Nigella sativa* (cominho preto), nas apresentações de cápsulas, extratos e/ou chás, também desempenha ação na redução do estresse oxidativo, auxiliando na

manutenção da função de células pancreáticas e, conseqüentemente, auxiliando na produção e liberação da insulina endógena ⁵. Somado a isso, a *Nigella sativa* também pode reduzir a absorção intestinal de glicose, o que também contribui para o controle glicêmico em pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus* ⁵.



Os PBP *Panax ginseng* (Ginseng) e *Nigella sativa* (cominho) apresentam bom perfil de segurança e tolerabilidade ao uso, mesmo em associação com medicamentos antidiabéticos. Porém o seu uso deve ocorrer de forma correta e sob orientação de um profissional da saúde, visto que o uso irracional pode causar o surgimento de eventos adversos, como por exemplo, picos de hipoglicemia (redução acentuada dos níveis de açúcar no sangue) ⁸. Ademais, o uso do Ginseng é contraindicado para menores de 18 anos, gestantes e lactantes, por potencialmente estar associado a eventos adversos de urticária (coceira), insônia e distúrbios gastrointestinais, como vômito e diarreia.



Uso de PBP sempre de forma correta e sob orientação de um profissional da saúde!

Referências:

1.MARTINS FS. MECANISMOS DE AÇÃO DA INSULINA 1 Introdução. Rev Med (São Paulo). 2006 out.-dez.;85(4) edição comemorativa:124-9, p. 1–13, 2016.

- 2.Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 16 de maio de 2022.
- 3.PIRES AC, CHACRA AR. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, n. 2, p. 268–278, 2008.
- 4.LEE NH, SON CG. Systematic Review of Randomized Controlled Trials Evaluating the Efficacy and Safety of Ginseng. JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies, v. 4, n. 2, p. 85–97, 2011.
- 5.MOHTASHAMI A, ENTEZARI MH. Effects of nigella sativa supplementation on blood parameters and anthropometric indices in adults: A systematic review on clinical trials. Journal of Research in Medical Sciences, v. 21, n. 1, 2016.
- 6.WORKENEH B, BAJAJ M. The regulation of muscle protein turnover in diabetes. Int. J. Biochem. Cell Biol.; 45:2239–2244; 2013
- 7.IGHODARO OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomedicine and Pharmacotherapy, v. 108, n. September, p. 656–662, 2018.
- 8.SILVEIRA P, BANDEIRA M, ARRAIS P. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. Revista Brasileira de Farmacognosia. 18, Vol. 4, pp. 618-626. 2008.

Link de acesso a postagem nas redes sociais: <https://www.instagram.com/p/CZaK9VivshF/>

Tipos de evidência científica

Antes de apresentarmos as evidências científicas (estudos) que avaliaram os efeitos do uso de PBP em pessoas com diagnóstico de diabetes *mellitus*, é importante entendermos os tipos de desenho de estudo e algumas terminologias para compreensão e interpretação dos dados.



Estudos experimentais

- **Ensaio pré-clínico:** estudo realizado em *in vitro* (células) e *in vivo* (animais, como ratos e camundongos) ¹. Nestes estudos são avaliados os efeitos e a toxicidade de substâncias, como por exemplo, de fármacos ¹.



(Estudos em células e em animais)

- **Ensaio clínico:** estudo realizado com seres humanos ². Neste tipo de estudo são recrutados participantes para avaliar os benefícios e os riscos de uma intervenção, como por exemplo, do uso de um medicamento, PBP ou um procedimento ².



(Estudos em seres humanos)

Um ensaio clínico pode ser:

Randomizado: os participantes são distribuídos aleatoriamente nos grupos de estudo (intervenção e controle) ². Um ensaio clínico ser randomizado é uma fortaleza, pois indica que os participantes não foram agrupados sem rigor metodológico e por conveniência (amostra de conveniência) ².



(Alocação dos participantes nos grupos intervenção e controle é realizada de maneira aleatória)

Cego (não cego, simples, duplo e triplo cego): quando falamos que um estudo é cego, estamos nos referindo que o alocamento dos participantes entre os grupos intervenção e controle (placebo) é desconhecido por uma ou mais partes envolvidas no estudo ².



Cegamento de uma ou mais partes envolvidas no estudo
(Pesquisador, participante e/ou estatístico)

O simples-cego, por exemplo, indica que apenas os participantes não sabem em que grupo foram alocados, enquanto o duplo-cego indica que os participantes e os investigadores desconhecem a alocação dos participantes ². No ensaio clínico triplo-cego, os participantes, investigadores e estatísticos, que analisam os dados obtidos no estudo, estão cegados ².

Cabe ressaltar que um estudo duplo ou triplo-cego é o mais desejável, uma vez que reduz as limitações (vieses) ². Se um participante sabe que está no grupo controle recebendo o placebo, por exemplo, ele pode desistir de participar ou não aderir bem à intervenção. Ainda, se um investigador sabe que o participante é do grupo intervenção, pode avaliar os resultados da intervenção de maneira tendenciosa. Portanto, o cegamento é um indicativo de robustez e qualidade metodológica.

Estudos observacionais

São aqueles estudos em que o pesquisador não faz nenhuma intervenção, apenas observa os resultados de interesse. Estes estudos podem ser retrospectivos ou prospectivos ².



Em estudos retrospectivos, como um estudo caso-controle, se parte do desfecho de interesse – como um problema de saúde – e se investiga os fatores que podem ter levado a este desfecho ². Logo, se observa o “passado”.

FATORES
RESPONSÁVEIS <<< DESFECHO

ESTUDOS RETROSPECTIVOS

Em estudos prospectivos, como um estudo de coorte, o pesquisador acompanha um grupo de participantes expostos e não expostos a um fator até que eles tenham o desfecho de interesse ².



ESTUDOS PROSPECTIVOS

Revisão de literatura

A revisão de literatura tem como objetivo reunir as evidências científicas sobre um determinado assunto, visando responder um questionamento ³.



Quando uma revisão é conduzida de forma sistemática a fim de evidenciar todos os estudos já publicados sobre um assunto, além de ser conduzida seguindo recomendações e diretrizes, é chamada de revisão sistemática ³. Devido a sistematização e rigor metodológico, a revisão de literatura sistemática e meta-análise são consideradas evidências de alta qualidade ³.

Na figura a seguir são descritos os tipos de desenho de estudos, alguns abordados neste tópico, e o nível de evidência que possuem:



Fonte: Adaptado de Murad et al. (2016) ⁴

Referências:

1. FERREIRA LM, HOCHMAN B, BARBOSA MVJ. Modelos experimentais em pesquisa. Acta Cirúrgica Brasileira, 2005, v. 20, p. 28-34.
2. HOCHMAN B *et al.* Desenhos de pesquisa. Acta Cirúrgica Brasileira, 2005, v. 20, p. 2-9.
3. CORDEIRO AM *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2007, v. 34, p. 428-431.
4. MURAD MH, et al. (2016). New evidence pyramid. BMJ Evidence-Based Medicine. 21:125-127.

Evidências científicas do uso de PBP em pessoas com diagnóstico de diabetes mellitus

Camomila (*Matricaria recutita* L.) e seu efeito antidiabético

Esta seção apresenta um estudo de revisão sistemática que avaliou a eficácia e efetividade do uso da *Matricaria recutita* L (camomila), associada aos antidiabéticos orais, na redução dos níveis de glicose (açúcar) e lipídios (“gordura”) no sangue ¹.



Apesar do aumento dos níveis sanguíneos de glicose ser um sinal característico no quadro de diabetes *mellitus* e este ser um dos alvos de ação dos antidiabéticos orais, a diminuição de parâmetros lipídicos como triglicerídeos e “colesterol ruim” (LDL) também é importante, pois esses parâmetros contribuem negativamente na produção de células do pâncreas que produzem a insulina e, conseqüentemente, há o comprometimento da secreção deste hormônio ².

Foram incluídos nesta revisão sistemática estudos primários que avaliaram o efeito da camomila em parâmetros do diabetes *mellitus*, isto é, estudos originais do tipo ensaios clínicos (seres humanos) e estudos em modelos animais ¹.



Foram excluídos estudos com pacientes em uso de insulina (em insulino terapia), estudos conduzidos em modelo *in vitro* (realizados em culturas de células), assim com cartas, comentários, comunicados curtos e estudos redigidos em língua não inglesa (e.g. francês, português e espanhol) e estudos sem acesso aos textos completos ¹. No entanto, serão considerados, aqui, apenas os ensaios clínicos, isto é, estudos realizados em seres humanos apenas ¹.

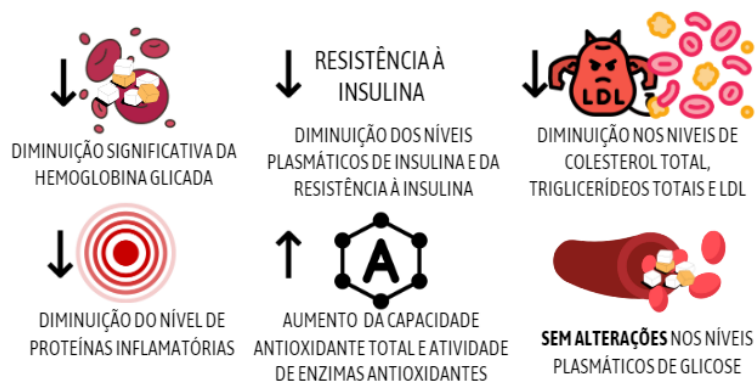
Os autores conduziram as buscas dos estudos nas bases de dados PubMed, SCOPUS, Embase, ProQues e *Google Scholar*. Foram identificados 208 estudos e 15 foram incluídos ¹. Destes 15 estudos, seis foram conduzidos em seres humanos (ensaios clínicos) e são apresentados neste tópico. Os estudos avaliaram os efeitos da camomila na apresentação de chá (infuso) e nos desfechos de:

Hemoglobina glicada	Níveis plasmáticos de insulina	Nível de resistência à insulina	Glicemia de jejum
Glicemia pós prandial (2h após refeição)	Atividade de enzimas antioxidantes	Capacidade antioxidante total (capacidade de evitar o estresse oxidativo)	Colesterol total
Triglicerídeos	Lipoproteína de baixa densidade (LDL - colesterol "ruim")	Lipoproteína de alta densidade (HDL - colesterol "bom")	Níveis de enzimas inflamatórias

Resultados:

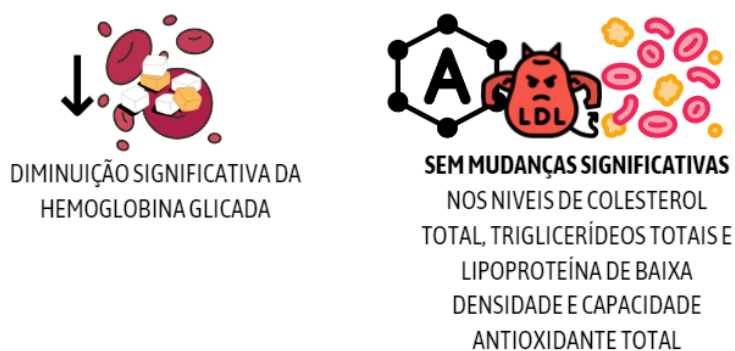
1) Grupo avaliado: 192 homens e mulheres diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2, com idade variando de 30 a 60 anos, com índice de massa corporal (IMC) menor que 37 kg/m². Intervenção: chá de camomila, 3g/dia, dividido em três doses diárias, por oito semanas, associado a antidiabéticos orais ¹.

Achados ¹:



2) Grupo avaliado: 128 homens e mulheres diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 e depressão, com idade média de 52 ± 10 anos, com IMC de 29 ± 4 kg/m². Intervenção: chá de camomila, 2,5g/dia, dividido em três doses diárias, por 12 semanas, associado a antidiabéticos orais ¹.

Achados ¹:



3) Grupo avaliado: 50 homens e mulheres diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2, com idade variando de 30 a 70 anos, com IMC de 27 ± 4 kg/m². Intervenção: chá de camomila (10g em 100 mL de água fervente), dividido em duas doses diárias, por quatro semanas, associado a antidiabéticos orais ¹.

Achados ¹:

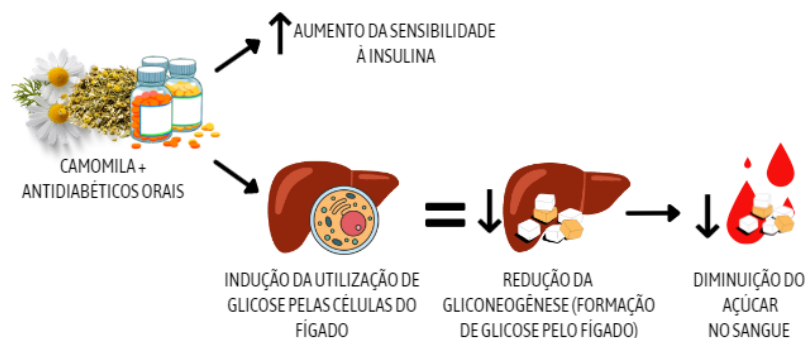


Não foram relatadas interações medicamentosas ou eventos adversos com o uso da *Matricaria recutita L* associado aos antidiabéticos orais.

Conclusão:

A administração de chá de camomila quando associada ao uso aos antidiabéticos orais pode melhorar o controle glicêmico e pode ser benéfica no manejo do diabetes *mellitus*, diminuindo, principalmente, a hemoglobina glicada e os níveis de resistência à insulina ¹.

Os efeitos antidiabéticos observados provêm, possivelmente, do aumento da sensibilidade à insulina e da utilização da glicose pelas células do fígado, assim como diminuição da gliconeogênese (formação de glicose pelo fígado) ³.



Esta revisão fornece evidências consideradas moderadas de que a camomila melhora as complicações do diabetes mellitus; e, portanto, novos estudos são necessários para se obter uma evidência de alta qualidade/robusta. Entre as limitações dos estudos primários incluídos, podemos citar :



Referências:

- 1.HAJIZADEH-SHARAFABAD F *et al.* Chamomile (*Matricaria recutita* L.) and diabetes mellitus, current knowledge and the way forward: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, 2020, v. 48, p. 102284.
- 2.PEREGO C *et al.* Cholesterol metabolism, pancreatic β -cell function and diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2019, v. 1865, n. 9, p. 2149-2156.
- 3.KASEB F *et al.* The effect of chamomile (*Matricaria recutita* L.) infusion on blood glucose, lipid profile and kidney function in Type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Progress in Food & Nutrition Science*, 2018, v. 20, p. 110-118.

Cominho preto (*Nigella sativa*) associada à farmacoterapia na diabetes *mellitus* tipo 2

Será apresentado um estudo de revisão sistemática que avaliou a eficácia e efetividade da *Nigella sativa*, o cominho preto, associada à terapia medicamentosa do diabetes *mellitus* tipo 2 ¹.



Critérios de inclusão ¹:

- Conduzidos com seres humanos;
- Apresentar pelo menos um parâmetro sanguíneo;
- Terem avaliado os efeitos da *Nigella sativa*, associada aos fármacos antidiabéticos, nos desfechos do diabetes *mellitus* do tipo 2.

Foram excluídos os estudos que avaliaram apenas compostos isolados da *Nigella sativa* e que associaram o uso dessa planta medicinal com outras plantas ¹.

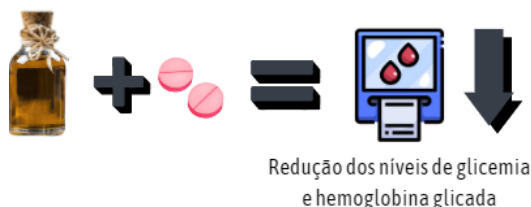
Os autores conduziram as buscas nas bases de dados MEDLINE, EBSCO e SCOPUS e identificaram 875 estudos, dos quais sete foram selecionados, avaliando os efeitos da *Nigella sativa* na apresentação de extrato, pó, chá e cápsulas nos desfechos de ¹:

- Nível de glicose em jejum,
- Nível de glicose duas horas após uma refeição (pós-prandial);
- Nível de hemoglobina glicada (glóbulos vermelhos ligados a moléculas de glicose que estão muito disponíveis no sangue)
- Nível de resistência à insulina.

I) **Apresentação:** óleo da *Nigella sativa*;

Dose e modo de uso: 5 mL/dia por 3 meses ou em cápsulas de gel, 3 g/dia por 12 semanas, associado ao tratamento medicamentoso;

Achado: foi observada significativa redução dos índices glicêmicos em jejum, pós-prandial, além da redução nos níveis de hemoglobina glicada ¹.



(Uso de óleo de *Nigella sativa* associado aos antidiabéticos orais)

II) **Apresentação:** semente macerada da *Nigella sativa*;

Dose e modo de uso: 2 g/dia por um período de 12 semanas, associada ao tratamento medicamentoso;

Achado: foi observada melhora no controle do diabetes *mellitus* ¹.

III) **Apresentação:** o pó da semente da *Nigella sativa*;

Dose e modo de uso: 2 g/dia pelo período de um ano, associado ao tratamento farmacológico;

Achado: foi observada redução nos níveis glicêmicos em jejum, hemoglobina glicada e na resistência à insulina ¹.

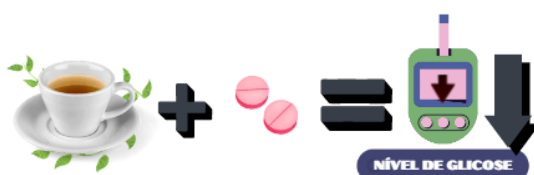


(Uso de pó da semente de *Nigella sativa* associado aos antidiabéticos orais)

IV) **Apresentação:** chá da *Nigella sativa*;

Dose e modo de uso: 5 g da planta, infusionada em água fervente e consumida por 6 meses, associado à farmacoterapia;

Achado: foi obtida melhora geral nos níveis de glicose do sangue ¹.



(Uso do chá de *Nigella sativa* associado aos antidiabéticos orais)

A *Nigella sativa* é um coadjuvante do tratamento medicamentoso eficaz e efetivo no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2, reduzindo os parâmetros de glicemia em jejum e pós-prandial, níveis de hemoglobina glicada e resistência à insulina ¹.

Os achados dos autores podem ser justificados pelo fato da *Nigella sativa* possuir em sua composição a timoquinona, agente fortemente antioxidante e que reduz os níveis de glicose no sangue ao preservar as células pancreáticas β , aumentando os níveis séricos de insulina, reduzindo os níveis de glicose no sangue e, conseqüentemente, de hemoglobina glicada ².

Apesar de todo o apresentado, que favorece o uso da planta medicinal *Nigella sativa*, associada a antidiabéticos orais, é necessário pontuar que possíveis limitações desta revisão são o número reduzido de estudos incluídos (n = 07) e o número reduzido de pacientes em cada estudo ¹.

Referências:

- 1.HAMDAN A, HAJI IDRUS R, MOKHTAR MH. Effects of Nigella Sativa on Type-2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG, 2019.
- 2.AHMAD A, HUSAIN A, MUJEEB M, KHAN SA, NAJMI AK, SIDDIQUE NA, DAMANHOURI ZA, ANWAR F. A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. Medknow, 2013.

Curcumina (*Curcuma longa*) e seus efeitos na diabetes *mellitus* tipo 2

Agora, será apresentado um estudo de revisão de literatura que avaliou a eficácia e a efetividade da curcumina, uma substância extraída da raiz da *Curcuma longa*, conhecida também como cúrcuma ou açafrão da terra, na prevenção e no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2.

Nessa revisão foram consultados estudos realizados em seres humanos (estudos clínicos) e que avaliaram a curcumina nos seguintes parâmetros relacionados à diabetes *mellitus*:

- Glicemia (açúcar no sangue)
- Antioxidantes (reduzem a oxidação de moléculas)
- Hemoglobina glicada (hemácia ligada à glicose)
- Resistência à insulina
- Potencial anti hiperlipidêmicos (redução de gorduras no sangue)

Resultados:

Após o uso de curcumina, foi identificada melhora significativa na regulação do metabolismo de lipídios (gorduras), além de melhor controle dos níveis glicêmicos (de açúcar no sangue), aumento da atividade antioxidante e aumento da atividade das células β do pâncreas, responsáveis pela produção e secreção de insulina.

Estudo 1:

240 participantes pré-diabéticos divididos em dois grupos:

Grupo 1: suplementação com 250 mg de curcumina por dia

Grupo 2: suplementação com placebo

Após nove meses da intervenção, houve aumento no desempenho das células β do pâncreas (responsáveis por produzir e secretar insulina) e redução da resistência à insulina. Foi identificado, também, que nenhum participante do grupo 1 (suplementação com curcumina) desenvolveu diabetes *mellitus*, enquanto 16.4% dos participantes do grupo 2 (placebo) desenvolveram.

Estudo 2:

100 participantes sobrepeso ou obesos e diabéticos, divididos em dois grupos:

Grupo 1: suplementação com 300 mg de curcumina por dia

Grupo 2: suplementação placebo.

Após três meses da intervenção, foi observada redução nos níveis de triglicerídeos (gorduras), nos níveis de glicemia em jejum, na hemoglobina glicada do sangue e também na resistência à insulina.



Estudo 3:

Oito participantes diabéticos tratados com antidiabético oral (glyburide 5 mg) e divididos em dois grupos:

Grupo 1: suplementação com 475 mg de curcumina por dia

Grupo 2: suplementação placebo.

Após dez dias da intervenção, foi observada redução nos níveis de glicemia pós-prandial, nos níveis de LDL (colesterol ruim) e aumento nos níveis de HDL (colesterol bom).



Estudo 4:

100 participantes diabéticos divididos em dois grupos:

Grupo 1: suplementação com 500 mg de curcumina + 5 mg de piperina por dia

Grupo 2: suplementação placebo.

Após três meses da intervenção, foi observada redução nos níveis de hemoglobina glicada e também nos níveis de glicemia.



Piperina: estimulante natural extraído da pimenta preta. É um digestivo e tem como função no experimento aumentar a absorção da curcumina pelo organismo.

Conclusão:

A curcumina tem um excelente potencial como suplemento nutricional em pacientes com pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2, uma vez que seu uso regular apresentou redução nos níveis glicêmicos (açúcar), lipídicos (gordura) e a resistência à insulina (hormônio responsável pela entrada de glicose nas células). Se superado o problema da baixa biodisponibilidade (quantidade e velocidade com a qual a substância é absorvida) do composto no corpo, o suplemento pode se tornar uma opção eficaz e efetiva como adjuvante no tratamento do diabetes *mellitus*.

Uma possível limitação desta revisão é a não condução de uma busca sistemática, ou seja, com os cuidados metodológicos de incluir todas as evidências da literatura, além do curto período de seguimento.

Referências:

1. PIVARI F, MINGIONE A, BRASACCHIO C, SOLDATI L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: prevention and treatment. *Nutrients*, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 1837, 8 ago. 2019. MDPI AG.
2. CHUENGSMARN S, RATTANAMONGKOLGUL S, LUECHAPUDIPORN R, PHISALAPHONG C, JIRAWATNOTAI S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012, 35, 2121–2127.
3. USHARANI P, MATEEN AA, NAIDU MUR, RAJU YSN, CHANDRA N. Effect of NCB-02, Atorvastatin and Placebo on Endothelial Function, Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled, 8-Week Study. *Drugs R D* 2008, 9, 243–250.
4. NEERATI P, DEVDE R, GANGI AK. Evaluation of the effect of curcumin capsules on glyburide therapy in patients with type-2 diabetes mellitus. *Phyther. Res.* 2014, 28, 1796–1800.
5. PANAHY Y, KHALILI N, SAHEBI E, NAMAZI S, SIMENTAL-MENDIA LE, MAJEED M, SAHEBKAR A. Effects of Curcuminoids Plus Piperine on Glycemic, Hepatic and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Drug Res.* 2018, 68, 403–409.

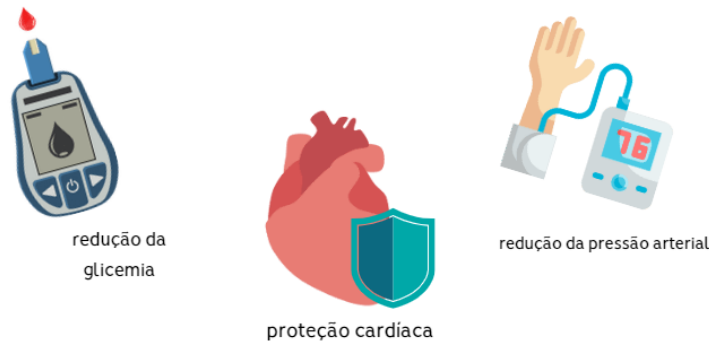
Alho (*Allium sativum*) e seus efeitos em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

Por fim, será apresentado os efeitos do alho (*Allium sativum*) em pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2.

Há estudos na literatura que avaliaram os efeitos do alho nos seguintes parâmetros relacionados à diabetes *mellitus* e seu tratamento:

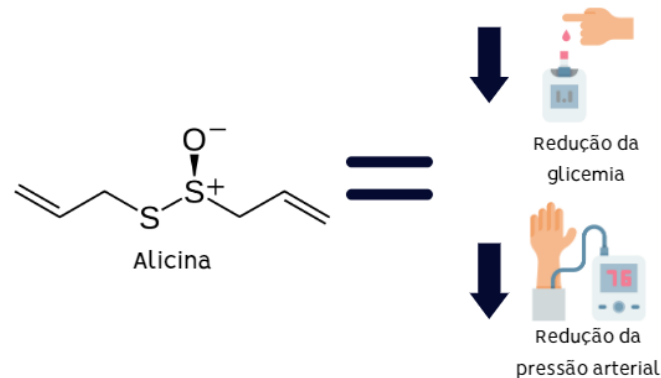
- Anti-hiperglicêmico (potencial para redução de açúcar no sangue)
- Sensibilidade à insulina (hormônio promotor de entrada do açúcar nas células)
- Antioxidante (potencial para reduzir o estresse oxidativo característico do quadro de diabetes *mellitus*)
- Anti-inflamatório (potencial para redução da inflamação característica do quadro de diabetes *mellitus*)
- Anti-hiperlipêmico (potencial para redução de gorduras, como triglicérides no sangue)

Foi identificado que o consumo de alho reduz os níveis glicêmicos (açúcar no sangue), lipídicos (gorduras no sangue), além de possuir ação anti-hipertensiva (redução da pressão arterial), anti-inflamatória (redução da inflamação) e de proteção cardiovascular.

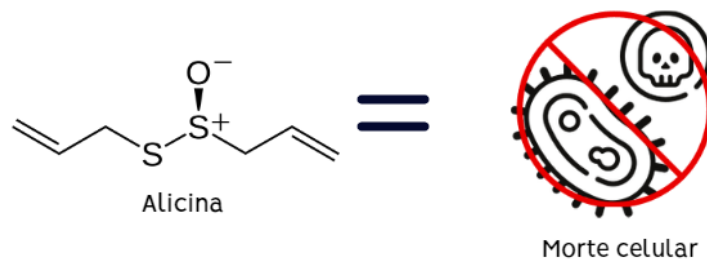


Mas o que justifica esses benefícios do alho?

O alho possui compostos organossulfurados (com oxigênio ligado a enxofre), que dão seu odor característico. O organosulfurado de maior interesse é a alicina, que é liberada logo após o corte dos dentes de alho –é a responsável pela ação hipoglicêmica, anti-hiperlipidêmica, anti-hipertensiva e anti-inflamatória.



A alicina também reduz a apoptose celular das fibras do coração (impede que as células morram, evitando enrijecimento e perda de função do coração), além de apresentar potencial benéfico no controle da obesidade e hipertensão (pressão alta), ambos fatores de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas.



Curiosidade!

O uso de alicina associado à terapia com captopril (remédio para controle de pressão arterial) foi eficaz na redução de ganho de peso e dos níveis glicêmicos dos pacientes estudados.



Conclusão:

O consumo de alho por pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 se mostra benéfico pelo potencial redutor de lipídios (gordura) e glicemia (açúcar), além da ação anti-inflamatória. Ademais, os efeitos anti-hipertensivos vêm a somar aos efeitos antidiabéticos, reduzindo possíveis danos causados pela doença.

Limitação do estudo:

São necessários mais estudos que avaliem os efeitos do consumo de alho ou suplementação com a alicina nesses potenciais efeitos. Há a limitação de que alguns dos estudos carecem de processos de boas práticas em pesquisa, como o cegamento dos participantes e investigadores, ou seja, eles sabiam quem recebia a intervenção (alho) e quem recebia o placebo.

Referências:

- 1.MELINO S, PAPAANI VT, LEO S. Natural Hydrogen Sulfide Donors from Allium sp. as a Nutraceutical Approach in Type 2 Diabetes Prevention and Therapy. *Nutrients*, v. 11, n. 7, p. 1581, 12 jul. 2019.
- 2.SUJITHRA K *et al.* Allyl methyl sulfide, an organosulfur compound alleviates hyperglycemia mediated hepatic oxidative stress and inflammation in streptozotocin - induced experimental rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 107, p. 292–302, nov. 2018.
- 3.OLUWAFEMI OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, v. 11, n. 3, p. 45, 2019.