

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS UNI-GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO PRESENCIAL – PROEP, SUPERVISÃO
DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA
CURSO DE FARMÁCIA**

**O USO DE NUTRACÊUTICOS COMO COADJUVANTE NO
TRATAMENTO DE DIABETES**

**CAMYLLA FERNANDES ALMEIDA
DANIELA RODRIGUES DE SOUZA
ME. THÁSSIO TORRES DE ANDRADE SILVA**

**GOIÂNIA-GO
Junho/2024**

**CAMYLLA FERNANDES ALMEIDA
DANIELA RODRIGUES DE SOUZA**

**O USO DE NUTRACÊUTICOS COMO COADJUVANTE NO
TRATAMENTO DE DIABETES**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário
Goiás – UniGoiás, sob orientação do Professor Me. Thássio Torres de
Andrade Silva, como requisito parcial para obtenção de título
Bacharelado em Farmácia.

GOIÂNIA-GO
Junho/2024

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a nosso orientador e professor Me. Thássio Torres de Andrade Silva por todo apoio e dedicação para conclusão desse trabalho. A nossas famílias e amigos, por todo suporte de apoio que nos ofereceram.

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Classificação dos hipoglicemiantes orais	11
Quadro 1 – Principais nutracêuticos	13
Figura 1 – Resumo do mecanismo de ação dos nutracêuticos hipoglicemiantes	14

RESUMO

Definido como “alimento, ou parte de um alimento que fornece benefícios médicos ou de saúde”, os nutracêuticos têm ganhado destaque como opções terapêuticas complementares no tratamento de várias condições de saúde, incluindo o Diabetes *Mellitus*, doença que atinge aproximadamente 10,2% da população brasileira, colocando o Brasil como o quinto país em incidência de diabetes no mundo. Em todos os casos, o tratamento inicial prioriza a modificação no estilo de vida, seguindo uma dieta saudável para reduzir o sobrepeso. No entanto, pode ser desafiador, principalmente para aqueles que trabalham de forma sedentária, fazendo com que o tratamento farmacológico se torne necessário. Ainda que no Brasil, os nutracêuticos possam ser considerados suplementos alimentares, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 243/2018 permite o uso coadjuvante ao tratamento farmacológico que pode se revelar como uma ferramenta valiosa no controle da glicemia e na redução dos efeitos adversos dos fármacos, já que a baixa adesão ao tratamento farmacológico faz com que apenas 1,68% dos pacientes permaneçam no tratamento. Este trabalho, portanto, tem como objetivo a identificação e a avaliação de quais nutracêuticos demonstram os melhores resultados, considerando os benefícios significativos e fundamentais para gerenciar os níveis glicêmicos e as complicações associadas, de certa forma, promovendo a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento do Diabetes *Mellitus*.

PALAVRAS-CHAVES: Antioxidantes e Polifenóis. Suplementação Hipoglicemiante. Substâncias bioativas.

ABSTRACT: Defined as “food, or part of a food that provides medical or health benefits”, nutraceuticals have gained prominence as complementary therapeutic options in the treatment of various health conditions, including Diabetes *Mellitus*, a disease that affects approximately 10.2% of the Brazilian population, placing Brazil as the fifth country in terms of incidence of diabetes in the world. In all cases, initial treatment prioritizes lifestyle modification, following a healthy diet to reduce overweight, however, it can be challenging, especially for those who work sedentary, making pharmacological treatment necessary. . Although in Brazil, nutraceuticals can be considered Food Supplements and is written by Resolution of the Collegiate Board (RDC) No. 243/2018, their use as an adjunct to pharmacological treatment can prove to be a valuable tool in controlling blood glucose levels and reducing adverse effects of drugs, as low adherence to pharmacological treatment means that only 1.68% of patients remain on treatment. This work, therefore, aims to identify and evaluate which nutraceuticals demonstrate the best results, considering the significant and fundamental benefits for managing glycemic levels and associated complications, in a way, promoting quality of life for patients during the treatment of Diabetes *Mellitus*.

KEYWORDS: Antioxidants and Polyphenols, Hypoglycemic Supplementattion, Bioactive substances.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 METODOLOGIA	8
3 REFERENCIAL TEÓRICO	8
3.1 TIPOS DE DIABETES MELLITUS	9
3.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	10
3.3 NUTRACÊUTICOS	12
3.3.1 Nutracêuticos	13
3.3.2 Berberina	15
3.3.3 Ácido corosólico (<i>Banaba Leaf</i>)	15
3.3.4 Curcumina (<i>Curcuma Longa</i>)	16
3.3.5 Goma guar	16
3.3.6 Ômega-3	17
3.3.7 Psyllium (<i>Plantago ovata L</i>)	17
3.3.8 Quercetina	18
3.3.9 Ácido Gimnêmico (<i>Gymnema Sylvestre</i>)	18
3.3.10 Naringenina	19
3.3.11 Feno grego (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)	19
3.3.12 Jambosina (<i>Syzygium Cumini</i>)	20
3.3.13 <i>Ascophyllum nodosum L e Fucus vesiculosus L</i>	21
3.3.14 Erva-mate (<i>Ilex paraguariensi</i>)	21
3.3.15 Mamordica charantia (<i>Melão-de-são-caetano</i>)	22
3.3.16 Canela (<i>Cinnamomum verum</i>)	22
4 DISCUSSÃO	23
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
6 REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

Os nutracêuticos têm ganhado destaque como opções terapêuticas complementares no tratamento de várias condições de saúde, incluindo o Diabetes *Mellitus* (DM), e sua popularidade reflete a busca por abordagens holísticas e integrativas na promoção de saúde. Estes compostos, extraídos e obtidos dos alimentos, após serem encapsulados e apresentados em formas farmacêuticas oferecem benefícios à saúde, inclusive na prevenção e no tratamento de doenças crônicas (DEROSA; D'ANGELO; MAFFIOLI, 2022).

Podem ser classificados em diversas categorias como fibras dietéticas, ácidos graxos poli-insaturados, proteínas, peptídeos, aminoácidos ou cetoácidos, minerais, vitaminas e antioxidantes sendo úteis como coadjuvantes no controle glicêmico e estresse oxidativo, contribuindo para a gestão do diabetes e suas complicações associadas, de acordo com Caetano *et. al.* (2022).

A Diabetes *Mellitus* consiste em um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia oriunda do consumo inadequado de carboidratos, gorduras e lipídeos. Ela representa um desafio significativo de saúde pública, uma vez que está associada a uma série de complicações graves que incluem problemas cardiovasculares, neurológicos, renais, oftalmológicos e o desenvolvimento do pé diabético, enfatizando a importância de abordagens terapêuticas integrativas e multidisciplinares na gestão dessa condição complexa, segundo Conceição, Reis e Freitas (2023).

Em todos os casos, a abordagem inicial prioriza a modificação no estilo de vida, seguindo uma dieta saudável para reduzir o sobrepeso ou a obesidade, alcançar o controle glicêmico adequado e prevenir complicações. O tratamento farmacológico pode ser considerado quando necessário, envolvendo o uso de medicamentos que retardam a absorção de carboidratos complexos como os inibidores da alfa-glicosidase e tiazolidinedionas, que melhoram a sensibilidade insulínica. Além disso, as biguanidas, como a metformina, são opções estudadas em termos de eficácia, segurança e efetividade especialmente em casos de pré-diabetes, reduzindo os riscos de progressão do diabetes tipo 2 (BRASIL, 2018).

No entanto, manter um estilo de vida saudável pode ser desafiador, especialmente para aqueles que têm trabalhos sedentários, o que resulta em uma adesão de apenas 1,68% dos indivíduos, de acordo com os estudos realizados por Arrelias *et. al.* em 2015, em 417 pacientes diabéticos. Além disso, cerca de 16% não aderem ao tratamento medicamentoso, em consonância com Santos e Faro (2018).

Diante desse cenário, buscamos identificar os principais nutraceuticos descritos na literatura utilizados no controle glicêmico. Entre os mais utilizados estão o Berberina, *Lagerstroemia Speciosa L*, *Curcuma Longa*, *Cinnamomum verum*, *Ácido Gimnêmico*, *Mamordico charantia L* e Goma Guar. Esses ativos oferecem potencial terapêutico que podem complementar as estratégias convencionais de tratamento e ajudar mitigar os desafios associados ao manejo do diabetes, como pontuam Derosa, D'Angelo e Maffioli (2022).

O presente trabalho visa a identificação e a avaliação de quais nutraceuticos demonstram os melhores resultados, considerando os benefícios significativos e fundamentais para gerenciar os níveis glicêmicos e as complicações associadas, de certa forma, promovendo a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento do Diabetes *Mellitus*.

2 METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com abordagem qualitativa. Consultada as bases de dados eletrônicas tais como SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed e Google Acadêmico e aplicando os descritores: Diabetes *Mellitus*, nutraceuticos, pré-diabetes, resistência insulínica e Diabetes *Mellitus* tipo 2.

Os critérios de inclusão foram artigos sobre o uso de nutraceuticos no tratamento e coadjuvante em pacientes diabéticos. Publicações em língua portuguesa e inglesa no período de 2014 a 2024. Já como critérios de exclusão foram descartados materiais publicados em outros idiomas e que não estivessem disponíveis de forma gratuita e incompletos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Diabetes *Mellitus* (DM) é o termo utilizado para descrever uma desordem metabólica de diversas etiologias, resultantes do distúrbio no metabolismo de carboidratos, que são resultados de deficiências na secreção e/ou ação da insulina. As mudanças drásticas no estilo de vida da população, especialmente nos países em desenvolvimento, contribuíram significativamente para o aumento dos fatores de risco associados ao Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e a resistência insulínica (DEROSA; D'ANGELO; MAFFIOLI, 2022).

Essas mudanças incluem hábitos alimentares inadequados, sedentarismo, obesidade, entre outros comportamentos prejudiciais à saúde. O sedentarismo é o mais evidente já que

apenas uma pequena parcela da população pratica atividade física regularmente. A nutrição inadequada também é comum, caracterizada, muitas vezes, por uma dieta pobre em proteínas e vegetais. Além disso, a falta de informação por parte dos pacientes sobre sua condição é um obstáculo significativo na adesão ao tratamento. Devido à natureza crônica do diabetes, suas complicações a longo prazo afetam múltiplos sistemas do corpo, incluindo problemas cardiovasculares, aterosclerose, doença arterial periférica e doença vascular cerebral (BRASIL, 2018; ARRELIAS *et al.*, 2015)

A educação em saúde desempenha um papel crucial na gestão do Diabetes *Mellitus* (DM), tanto para os profissionais de saúde que tratam esses pacientes diariamente, quanto para os próprios portadores da doença que, muitas vezes, devido à falta de informação, desconhecem as consequências graves e a grande importância do tratamento, de acordo com Santos e Faro (2018) e Inzucchi (2021).

Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou a prevalência global de diabetes em 9% dos indivíduos com mais de 18 anos. No Brasil, dados do Ministério da Saúde (MS), revelaram que o número de casos está crescendo em todo país (BRASIL, 2020). A pesquisa intitulada “Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico” - VIGITEL (2023) revelou que o diabetes atinge 10,2% da população brasileira, colocando o Brasil como o quinto país em incidência de diabetes no mundo, com cerca de 16,8 milhões de adultos diabéticos. A DM2 representa, aproximadamente, 90% dos casos e estima-se que mais de 46% dos portadores desconhecem que têm a doença, por isso, faz-se necessário destacar a importância da conscientização e acesso ao tratamento adequado, em conformidade com Nascimento *et. al.* (2023).

Estudos realizados supõem que o custo do diabetes do Brasil equivalha a cerca de R\$ 10 bilhões e as projeções indicam que esses custos podem dobrar até 2030, chegando a US\$ 5,47 bilhões, aproximadamente R\$ 27,35 bilhões. Esses valores incluem tanto os gastos diretos, como despesas médicas e medicamentos, quanto os custos indiretos, como perda de produtividade no trabalho, morte prematura e aposentadoria precoce, refletindo o impacto abrangente do diabetes na sociedade e na economia brasileira, segundo Flor e Campos (2017).

3.1 TIPOS DE DIABETES *MELLITUS*

Segundo as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS), os níveis de glicemia em jejum ($> 126\text{mg/dL}$) e 2h de sobrecarga de glicose ($> 200\text{mg/dL}$) são aceitos como

critérios de diagnóstico. Outro indicativo é a hemoglobina glicada (HbA1c) que deve ser igual ou maior que 6,5%, presente nos eritrócitos humanos sendo úteis na identificação de níveis altos de glicemia por períodos prologados.

Quanto maior a exposição da hemoglobina a concentrações elevadas de glicose, maior a formação de HbA1c (BRASIL, 2018). De posse dessas informações, é importante mencionar que DM apresenta quadros clínicos diferenciados, podendo ser classificado em diabetes tipo1, diabetes Tipo2, diabetes gestacional e diabetes induzida por fármacos como apresentado por Funchs e Lenita (2017).

O diabetes tipo 1 corresponde a 5 a 10% dos casos de diabetes *Mellitus*, condição em que o pâncreas não produz insulina suficiente ou nenhuma. Dessa forma, geralmente, é diagnosticado na infância, considerado uma doença autoimune ou genética e não relacionada à alimentação (BRASIL, 2018).

O diabetes tipo 2, anteriormente designado como diabetes insulínica ou da maturidade, é resultante da ineficiência do uso da insulina pelo organismo (resistência a ação da insulina), sendo amplamente associado à obesidade e à inatividade física, podendo ocorrer em adultos e crianças (FUNCHS; LENITA, 2017).

Já a diabetes gestacional, diagnosticado durante a gravidez por meio do exame pré-natal e não pela presença de sintomas, aumenta o risco de complicações durante a gestação e no parto também o risco de diabetes tipo 2 no futuro. Durante esse tipo de diabetes ocorre a diminuição da sensibilidade à ação da insulina que resultará em hiperglicemia (BRASIL, 2020).

Diabetes induzido por fármacos ocorre em associação à hiperinsulinêmica e, eventualmente, hiperglicemia. Terapias de câncer com glicocorticoides, quimioterápicos, hormônios podem induzir a resistência insulínica o que pode interferir no tratamento antineoplásico, conforme Inzucchi (2021).

Dito isto, o tratamento farmacológico visa retardar a progressão da doença, maximizar a qualidade de vida, prevenir emergências, reduzir risco de complicações micro e macro vasculares, além de manter os níveis glicêmicos dentro de limites aceitáveis.

3.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Os pacientes com diabetes tipo 1 apresentam queixas de poliúria, polidipsia, perda de peso e até o momento não existe cura. Com relação ao tratamento, consiste em controlar a

glicemia por toda vida mediante ao uso de insulina (BRASIL, 2018). Diabetes tipo 2 é a mais prevalente chegando a 90% dos casos de diabetes, em geral, é diagnosticado após os 40 anos de idade e, frequentemente, apresenta histórico familiar. O sobrepeso e obesidade são os fatores desencadeantes, associados à resistência à insulina (INZUCCHI, 2021).

O uso de medicamentos é recomendado quando a dieta e o aumento da atividade física não são capazes de proporcionar resultados satisfatórios. No DM2, a perda de peso é prioritária. Caso essa meta não seja alcançada entre 4 e 6 semanas, podem ser introduzidas drogas que sensibilizam a ação da insulina, tais como biguanidas e tiazolidinedionas, associadas ou não a medicamentos antiobesidade, como disse Wexler (2020).

Caso ainda não se consiga um controle glicêmico satisfatório, podem ser associadas drogas que diminuam a absorção intestinal de glicose (acarbose ou miglitol) ou que aumentem a secreção de insulina (sulfoniluréia, repaglinida ou netaglinida), conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação dos hipoglicemiantes orais.

Droga	Nome comercial	Mecanismo de ação
Biguanidas		
Metformina	Glifage	Diminuem a produção endógena hepática de glicose
Fentoformina	Metformina Debei	
Inibidores da alfa-Glucosidase		
Arcabose	Glucobay	Diminuem a absorção de glicose
Miglitol	Glyset	
Tiazolidinedionas		
Rosiglitazona	Avandia	São agonistas PPAR-gama que melhoram a sensibilidade insulínica.
Pioglitazona	Actos	
Sulfoniluréias		
Clorpropamida	Clorpropamida	Estimulam a secreção de insulina
Glibenclamida	Aglucil, Daonil	
Glicazida	Diamicon	
Glimepirida	Amaryl	
Glipizida	Glipizida	
Glinidas		
Repaglinida	Novonorm	Estimulam a secreção de insulina
Nateglinida	Starlix	
Inibidores da DPP-4		
Alogliptina	Nesina	Aumentam a liberação de insulina dependente de glicose, diminuem a secreção de glucagon
Linagliptina	Trayenta	
Sitagliptina	Januvia	
Saxagliptina	Onglyza	
Incretinomiméticos		
Exenatida	Byetta	Aumentam a liberação de insulina dependente de glicose; diminuem a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e aumentam a saciedade
Liraglutida	Victoza	
Semaglutida	Ozempic	
Inibidores SGLT2		
Canaglifozina	Invokana	Aumentam a excreção urinária de glicose
Dapaglifozina	Forxiga	

Fonte: Adaptado de Fuchs e Lenita (2017).

Os hipoglicemiantes orais desempenham um papel crucial no tratamento do DM2, atuando de diversas maneiras para ajudar a controlar os níveis de glicose no sangue. Alguns desses medicamentos são direcionados à produção endógena hepática de glicose, aumentam a excreção urinária, estimulam a secreção de insulina e diminuem a absorção de glicose, como é o caso da Arcabose, conforme mencionado na Tabela 1. Essas estratégias combinadas são benéficas para uma terapêutica ideal e o controle glicêmico eficaz, sendo essenciais para o manejo adequado da doença e a prevenção de complicações associadas ao diabetes, conforme Fuchs e Lenita (2017) e Wexler (2020).

No entanto, há desafios durante a adesão ao tratamento farmacológico devido as implicações nas medicações utilizadas, tendo como destaque a complexidade de associações entre alimentação saudável e a prática contínua de exercícios físicos, mediante a relevância dos problemas enfrentados pelos pacientes, reforçando a necessidade de estratégias mais eficazes para melhorar a aceitação e, consequentemente, o controle da doença (BRASIL, 2018).

3.3 NUTRACÊUTICOS

O termo nutracêutico surge da junção entre as palavras “nutrition” e “pharmaceutical” (nutrientes e farmacêuticos) e foi apresentado pela primeira vez em 1989 pelo Dr. Stephen De Felice que, em 1992, definiu um nutracêutico como qualquer substância que pode ser considerada alimento ou parte de um alimento que fornece benefícios médicos ou de saúde, incluindo a prevenção e tratamento de doenças. Apesar de conceitos distintos, o interessante é mostrar o alimento com ação de medicamento, o que pode ser desde nutrientes isolados, suplementos dietéticos, produtos à base de plantas dentre outros, em consonância com Caetano *et. al.* (2022).

Do ponto de vista institucional, a única definição oficial para o conceito nutracêutico é da farmacopeia do Canadá que os define como um produto alimentar isolado ou purificado, geralmente vendido sob a forma de produtos farmacêuticos não associados com os alimentos, e que devem ter benefícios fisiológicos comprovados, como consta em Ros *et. al.* (2021).

No Brasil, os nutracêuticos são considerados suplementos alimentares e seguem a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 243/2018, sendo definido como produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação

de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados (BRASIL, 2018).

3.3.1 Nutracêuticos e diabetes

Como visto anteriormente, atingir as metas estabelecidas para o paciente diabético é desafiador porque o excesso de glicemia tem ação tóxica sobre o epitélio vascular, altas concentrações de glicose no organismo e a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs, do inglês, *Advanced Glycation End-products*). Os nutracêuticos então podem reduzir estes riscos, como mostra o Quadro 1. Dessa forma, é possível prevenir o desenvolvimento de complicações vasculares e neurológicas, segundo Nascimento *et. al.* (2023).

Quadro 1: Principais Nutracêuticos

Nutracêutico	Mecanismo de ação
Berberina	Aumenta sensibilidade insulínica e diminui a absorção intestinal de glicose
Ácido corosólico (<i>Banaba Leaf</i>)	Aumenta a captação celular de glicose
Curcumina (<i>Curcuma Longa</i>)	Ação semelhante a Tiazolidinedionas que são agonistas PPAR-gama que melhoram a sensibilidade insulínica
Goma Guar	Forma um gel e diminui a absorção de glicose
Ômega-3	EPA e DHA mecanismo não são claros, no entanto melhora a sensibilidade insulínica
Psyllium (<i>Plantago ovata</i> L)	Semelhante a outras fibras, promove lentidão da entrada de glicose
Quercetina	Proteção contra danos oxidativos e aumenta a secreção de insulina
Ácido gimnêmico (<i>Gymnema sylvestre</i>)	Ácido gimnêmico retarda a absorção de glicose no sangue
Naringenina	Melhora a sensibilidade e secreção de insulina
Feno grego (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)	No pâncreas, promove a restauração das células betas.
Jambosina (<i>Syzygium cumini</i>)	Estimula células pancreáticas a liberação de insulina de forma semelhante a sulfonilureias e biguanidas.
<i>Ascophyllum nodosum</i> (L.) e <i>Fucus vesiculosus</i> (L.)	Inibe enzimas digestivas e reduz a absorção de glicose
Erva-mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)	Aumenta a secreção de insulina
Momordica charantia (<i>Melão-de-são-caetano</i>)	Diminuem a absorção intestinal de glicose
Canela (<i>Cinnamomum verum</i>)	Ativa receptor insulínico (GLUT-4) e inibe amilase pancreática

Fonte: Adaptado de Derosa, D'Angelo e Maffioli (2022).

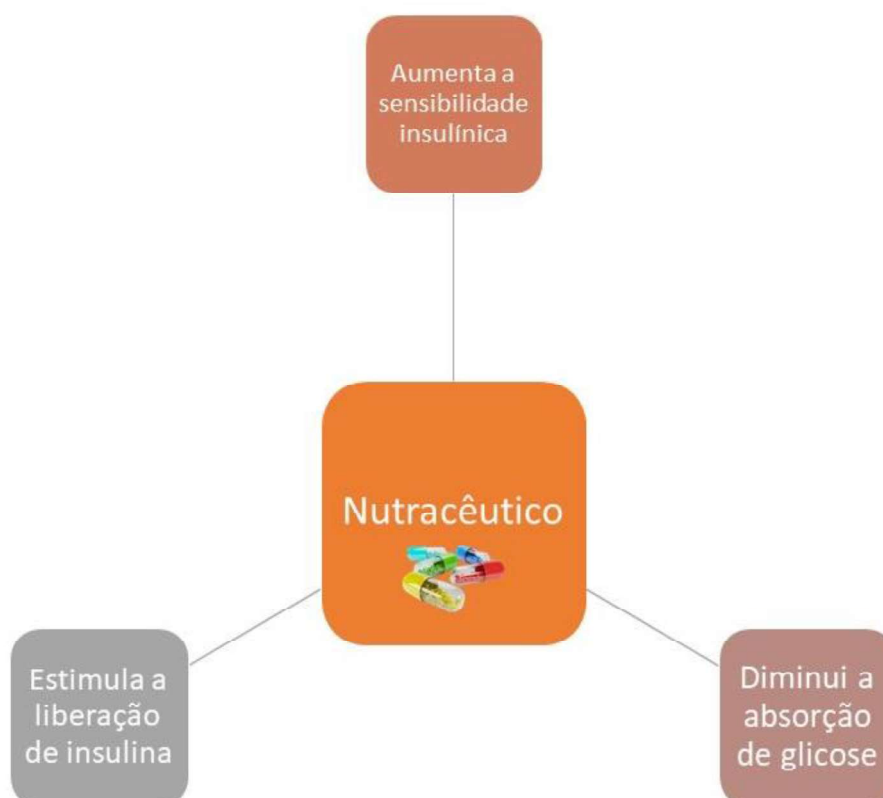
Sendo assim, os nutracêuticos desempenham um papel significativo no manejo do diabetes mellitus, graças aos seus variados mecanismos de ação. Eles são conhecidos por aumentar a sensibilidade insulínica, o que facilita a captação de glicose pelas células e,

consequentemente, diminui os níveis de glicose no sangue (MANSOORI., *et al.* 2015; CHOI *et al.*, 2015).

Alguns agem de maneira semelhante às tiazolidinedionas, que são agonistas do receptor PPAR-gama, melhorando a sensibilidade à insulina. Nutrientes fibrosos presentes nesses compostos também retardam a entrada de glicose na corrente sanguínea, promovendo um controle mais eficaz dos níveis de açúcar. Além disso, os ácidos graxos EPA e DHA, embora não tenham seus mecanismos de ação completamente esclarecidos, são conhecidos por melhorar a sensibilidade à insulina, auxiliando no controle glicêmico, de acordo com Flachs, Rossmeisl e Kopecky (2014).

Assim, a combinação desses efeitos, tal qual se vê na Figura 1, demonstra a importância dos nutraceuticos como uma alternativa complementar no tratamento do diabetes, ajudando a melhorar a sensibilidade à insulina, a reduzir a absorção de glicose e a proteger as células pancreáticas, em conformidade com Derosa, D'Angelo e Maffioli (2022).

Figura 1: Resumo do mecanismo de ação dos nutraceuticos hipoglicemiantes.



Fonte: Autoria própria

Na seção a seguir, descrevemos detalhadamente o mecanismo de ação e o benefício dos principais nutraceuticos utilizados.

3.3.2 Berberina

Alcalóide isoquinolina utilizado na medicina popular chinesa para tratar, principalmente, infecções gastrointestinais. Mais recentemente, graças às propriedades hipoglicemiantes da berberina, pensou-se na sua utilização no tratamento da diabetes. Este alcalóide pode ser isolado de diversas famílias de plantas, como a *Berberis aristata*, conhecida na medicina popular indiana e a *Berberis vulgaris*, o bérberis europeu, de acordo com Neag *et. al.* (2018).

O mecanismo de ação deste alcalóide inclui: (a) o aumento da sensibilidade à insulina e a melhoria da função das células β pancreáticas através da reparação das ilhotas danificadas; (b) a diminuição da absorção intestinal de glicose pela inibição da atividade da α -amilase e α -glicosidase; (c) a estimulação da captação de glicose através da indução da glicólise causada pela inibição da função mitocondrial.

Conforme demonstrado por Derosa, D'angelo e Daffioli (2022), que avaliaram o efeito da administração de berberina ou metformina, 1,5 g/dia, durante 3 meses, em 36 indivíduos recém-diagnosticados com DM2, o nutraceutico reduziu significativamente os níveis de glicemia em jejum e hemoglobina glicada.

3.3.3 Ácido corosólico (Banaba Leaf)

A *Lagerstroemia Speciosa*, popularmente conhecida como Banba Leaf, é uma planta tradicionalmente encontrada em países tropicais como Filipinas, Índia, Malásia, sul da China e Austrália onde é utilizada como medicamento popular para benefícios à saúde. Nas Filipinas, o chá das folhas é usado no tratamento de diabetes e doenças renais. As folhas de banaba são ricas em ácido corosólico e elagitaninos aos quais foi atribuída a atividade hipoglicêmica da banaba (PPAR) (CHOI *et al.*, 2014).

O mecanismo de ação da banaba mostrou que o efeito redutor da glicose parece ser devido a múltiplos mecanismos, incluindo (a) o aumento da captação celular de glicose, (b) a redução da hidrólise de sacarose e amidos, (c) a diminuição da gliconeogênese pelo aumento da frutose e os níveis de difosfato através da redução do AMP cíclico além da inibição da atividade da proteína quinase A, (d) o aumento da glicólise através da crescente atividade da

glucoquinase, (e) a maior sensibilidade à insulina através do aumento da expressão do receptor α ativado por proliferador de peroxissoma hepático (PPAR) (CHOI *et al.*, 2014).

Estudos realizados em 15 indivíduos com níveis de glicemia superiores a 110 mg/dl que receberam 100 mg/dia de extrato de banaba solúvel em água na forma de comprimidos, mostrou que o suplemento reduziu os níveis de glicemia em jejum em 16%. Outro estudo utilizando o extrato padronizado para 1% de ácido corosólico, provou uma redução de até 30% nos níveis de glicemia (CICERO *et al.*, 2017).

3.3.4 Curcumina (*Cúrcuma Longa*)

A curcumina extraída da *Cúrcuma Longa*, popularmente conhecido como Açafrão-da-terra, pode desempenhar um papel na prevenção e tratamento de diversas doenças graças à sua ação antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, hipoglicemiante e antineoplásica. Todas essas atividades biológicas e farmacológicas devem-se à estrutura química peculiar da curcumina que é capaz de possuir um grande número de alvos moleculares. Em relação aos efeitos hipoglicemiantes, pode-se afirmar que ela exerce ação redutora da glicose, aumentando a ativação do PPAR- γ , de forma semelhante às tiazolidinedionas, uma classe de agentes hipoglicemiantes orais.

A ativação do PPAR- γ determina a inibição da gliconeogênese e o aumento da captação de glicose e da sensibilidade à insulina. A curcumina também é capaz de atuar nas células β pancreáticas, aumentando seu status antioxidante e aumentando a liberação de insulina, de acordo com Pivari *et. al.* (2019).

A biodisponibilidade constitui o maior problema para o uso clínico da curcumina, devido a seu acelerado metabolismo, má absorção intestinal e rápida excreção quando administrada por via oral. Um estudo avaliou a eficácia da curcumina no metabolismo da glicose em 240 indivíduos com glicemia alterada, receberam 250 mg/dia do nutracêutico ou placebo durante 9 meses. Verificou-se que a curcumina diminuiu os níveis de glicemia em jejum, pós-prandial de 2 horas e HbA 1c em 3 meses, segundo Adab *et. al.* (2019).

3.3.5 Goma guar

Polissacarídeo natural que consiste em um polímero de d-galactose e d-manose, extraído do endosperma da semente de *Cyamopsis tetragonolobus* cultivada na Índia, Paquistão, Sudão e algumas zonas dos Estados Unidos. Possui a capacidade de engrossar, emulsionar, ligar e formar géis ou filmes, sendo utilizado como uma fibra laxante solúvel. A capacidade de formação de gel para aumentar a viscosidade do conteúdo intragástrico envolve uma desaceleração do esvaziamento gástrico e da absorção de glicose no intestino delgado, onde a goma guar atua como uma barreira física, diminuindo assim a exposição das moléculas de glicose às células da mucosa intestinal e retardando sua difusão através do intestino, Sharma *et. al.* (2018).

3.3.6 Ômega-3

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFAs n-3) são compostos bioativos, incluindo o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosaexaenoico (DHA), derivados principalmente de peixes e frutos do mar e alfa-linolênico ácido (ALA) de fontes vegetais, como folhas verdes, sementes e nozes, como está posto em Lalia e Lanza (2016).

Até o momento, os mecanismos através dos quais os PUFAs n-3 melhoram o controle glicêmico ainda não são claros. No entanto, estudos em modelos animais mostraram alguns mecanismos potenciais que consistem em (a) melhoria da sensibilidade hepática à insulina através do aumento da oxidação de ácidos graxos e diminuição da lipogênese; (b) efeito de sensibilização à insulina pelo aumento da liberação de adipocitocinas, como adiponectina e leptina; (c) prevenção da resistência à insulina via direta e efeitos anti-inflamatórios indiretos, em conformidade com Flachs, Rossmeisl e Kopecky (2014).

3.3.7 Psyllium (*Plantago ovata*)

Psyllium é derivado da semente da planta *Plantago ovata*, uma fibra volumosa que, uma vez ingerida, forma um produto mucilaginoso no cólon ao absorver água e promove assim o correto trânsito intestinal. Os mecanismos hipoglicêmicos propostos para o psyllium parecem ser semelhantes aos de outras fibras solúveis. Eles são representados pela entrada lenta de glicose no intestino delgado, resultando em um embotamento dos picos glicêmicos

pós-prandiais, esvaziamento gástrico retardado, diminuindo a absorção de carboidratos de uma refeição atrasando sua digestão e absorção, de acordo com Mishra *et. al.* (2014).

No estudo realizado por Abutair *et. al.* (2016), 36 pacientes com DM2 receberam 10,5 g/dia de psyllium 15 minutos antes do almoço e do jantar por um período de 8 semanas. No final da intervenção, o nutracêutico melhorou significativamente a glicemia em jejum (-26,40%) e HbA 1c.

3.3.8 Quercetina

A Quercetina é um membro importante da família dos flavonóides e vem de vários vegetais e frutas, incluindo cebola, maçã, frutas vermelhas, muitas nozes, sementes, cascas, flores, chá, vegetais brássicas e folhas. Recentemente mostraram que a quercetina pode exercer diferentes atividades biológicas na saúde humana, como prevenção cardiovascular, ação antialérgica, anticancerígena, antiinflamatória, antibacteriana, antiviral, analgésica e antidiabetes (SHI *et al.*, 2019).

Muitos estudos realizados principalmente em modelos de ratos diabéticos mostraram propriedades hipoglicêmicas da quercetina e possíveis mecanismos de ação relacionados. Este nutracêutico atua no pâncreas, fígado, músculo e intestino delgado para normalizar os níveis de açúcar no sangue. No que diz respeito ao pâncreas, a ação da quercetina nas células β das ilhotas consiste no aumento da secreção de insulina, na proteção das células β contra danos oxidativos e no aumento da sua proliferação, consoante Derosa, D'Angelo e Maffioli (2022).

Os resultados são controversos, alguns estudos mostram benefícios e outros não. Um ensaio, por outro lado, avaliou o efeito hipoglicemiante da cebola roxa (*Allium cepa L.*), uma das principais fontes de quercetina, em 84 pacientes diabéticos tipos 1 e 2 submetidos ao teste de tolerância à glicose.

Para a realização da pesquisa para a verificação da ação da quercetina, os pacientes foram divididos em subgrupos. Os diabéticos tipo 1 receberam água 5 ml, insulina 5 UI/dose prescrita ou fatias frescas brutas de *A. cepa* 100 g, enquanto aqueles de indivíduos com DM2 receberam água 5 ml, glibenclamida 5 mg ou fatias frescas brutas. Glicemia em jejum e teste de tolerância à glicose foram medidos em 0, 1, 2 e 4 horas.

Observou-se que o suplemento reduziu significativamente a glicemia em jejum (-88,62 mg/dl, -38,20%) em comparação com a diminuição produzida pela insulina (-144,33 mg/dl, -59,40%) em diabéticos tipo 1 e reduziu a glicemia em jejum (-39,50 mg/dl, -25,50%) em

relação à glibenclamida (-80,62 mg/dl, -44,50%) em pacientes com DM2, após 4 horas, como observaram Derosa, D'Angelo e Maffioli (2022).

3.3.9 Ácido Gimnêmico (*Gymnema sylvestre*)

O ácido gimnêmico foi isolado das folhas de *Gymnema sylvestre*, planta medicinal pertencente à família Asclepiadaceae. É composto por uma mistura de saponinas e apresenta atividade hipoglicêmica devido à sua capacidade de retardar a captação de glicose no sangue. Dada a semelhança com a glicose, o ácido gimnêmico liga-se ao receptor localizado nas papilas gustativas, no entanto não é ativado pelo açúcar presente nos alimentos resultando na não absorção. O ácido gimnêmico também se liga aos transportadores de Na⁺ e glicose localizados na camada externa do intestino, inibindo assim a absorção de glicose, de acordo com Porthyraju *et. al.* (2014).

O efeito da administração do extrato de folhas de *Gymnema Sylvestre* em pacientes com pré-diabetes, que não tomam agentes hipoglicemiantes, foi estudado pela primeira vez. Nesse caso, um total de 30 indivíduos foram inscritos e divididos em dois grupos de 15 indivíduos cada. Eles receberam uma cápsula oral contendo 300 mg de pó de folhas de Gymnema ou um placebo, duas vezes ao dia durante 12 semanas. Ao final do estudo, observou-se a diminuição significativa nos valores de HbA_{1c} (-0,40%, -10,00%) e nos níveis de glicose pós-prandial em 2 horas (-23,40 mg /dl, -14,30%) acarretando assim um aumento da sensibilidade à insulina, em consonância com Gaytán-Martínez *et. al.* (2021).

3.3.10 Naringenina

A naringenina é um flavonóide derivado de frutas cítricas, amplamente presente em laranja, toranja, tangerina ou cascas de limão cru. O ativo atraiu interesse da comunidade científica devido à sua grande variedade de atividades farmacológicas e à sua abundância na dieta, uma vez que, apresentou um efeito hipoglicêmico promissor.

Acredita-se que sua atividade hipoglicêmica compreende (a) melhoria da sensibilidade e secreção de insulina; (b) aumento da captação periférica de glicose; (c) redução da absorção intestinal de glicose; (d) supressão da produção hepática de glicose; (e) regulação da expressão de enzimas envolvidas na glicólise e gliconeogênese; (f) prevenção aos danos às

células β pancreáticas e (g) atenuação dos marcadores de inflamação e estresse oxidativo, de acordo com Joshi, Kulkarni e Wairkar (2018).

3.3.11 *Trigonella foenum-graecum* (Feno-grego)

Pertencente à família Fabaceae e nativa da Índia, China e Norte da África, esta erva é tradicionalmente usada na culinária asiática, mas também no tratamento de várias condições que incluem diabetes, hiperlipidemia, artrite, hipotireoidismo, câncer, distúrbios oftalmológicos, estresse oxidativo, inflamação, ondas de calor em mulheres na menopausa, dismenorreia, crescimento de cabelo e infertilidade, segundo Idris, Mishra e Khushtar (2021).

Entre as diferentes partes do feno-grego, as sementes são utilizadas principalmente por suas propriedades hipoglicêmicas devido à presença de compostos bioativos, incluindo trigonela, diosgenina, 4-hidroxiisoleucina (4-OH-Ile) e fibra alimentar solúvel.

A diosgenina, atua no pâncreas promovendo a restauração das células β pancreáticas e da secreção de insulina, bem como no tecido adiposo, aumentando a expressão do PPAR- γ . A 4-hidroxiisoleucina, um derivado de aminoácido de cadeia ramificada, representa a maior parte do conteúdo total de aminoácidos livres nas sementes de feno-grego. Esta substância exerce ação insulínica e hipoglicêmica através da estimulação da secreção de insulina, conforme pontuam Idris, Mishra e Khushtar (2021)

Rafraf *et al.* (2014) relataram que uma amostra de 88 pacientes com DM2 que receberam sementes de feno-grego em pó 10 g/dia ou 5 g/dia de amido de trigo por 8 semanas apresentou uma diminuição significativa de glicemia em jejum e HbA_{1c} após a suplementação.

3.3.12 *Jambosina (Syzygium Cumini)*

Comumente encontrada na Índia, Filipinas, Tailândia, Madagascar, África, América tropical e Caribe, a jambosina pode ser encontrada nas diferentes partes de *Syzygium cumini* que incluem folhas, sementes secas, frutos e cascas são usadas na medicina tradicional para o tratamento de disenteria, inflamação e diabetes. Popularmente como jambolão, os estudos em animais experimentais relataram a atividade hipoglicêmica e os mecanismos de ação subjacentes que pareciam ser tanto pancreáticos quanto extra pancreáticos.

Esta planta exerce seu efeito redutor de glicose através da estimulação das células β pancreáticas sobreviventes para aumentar a liberação de insulina de forma semelhante às sulfonilureias e biguanidas e o aumento da expressão de mRNA do PPAR- γ para melhorar a sensibilidade à insulina, como disseram Zulcafli *et. al.* (2020).

Um estudo avaliou o efeito do pó de sementes de *S. cumini* no controle glicêmico em 99 pacientes com DM2 não bem controlados por dieta e hipoglicemiantes orais que consumiram 10 g/dia de suplemento ou placebo por 90 dias. Foi observado que o pó de sementes de *S. cumini* diminuiu significativamente os níveis de glicemia em jejum e pós-prandial após 30 dias, como pontuaram Derosa, D'Angelo e Maffioli (2022).

3.3.13 *Ascophyllum nodosum* L. e *Fucus vesiculosus* L.

São algas marinhas marrons comestíveis utilizadas desde tempos antigos pelas comunidades costeiras da Ásia, Grã-Bretanha e outros países. Recentemente foi confirmada a sua eficácia no tratamento de doenças metabólicas como a obesidade e a DM2 devido à presença de numerosos compostos bioativos incluindo polifenólicos, florotaninos e fucoidanos. Moléculas capazes de reduzir a hiperglicemia através da inibição das enzimas digestivas dos hidratos de carbono, α -amilase e α -glucosidase, atrasando e diminuindo assim a absorção intestinal de glicose e inibição de enzimas hepáticas promovendo a produção de glicogênio e captação de glicose em nível celular, em conformidade com Gabbia *et. al.* (2017).

Os resultados são conflitantes, contudo, de modo geral, foi observado que associado a outros nutracêuticos os benefícios foram relevantes. O estudo feito por Martin *et. al.* (2018) explorou o efeito hipoglicêmico da combinação de *Ascophyllum nodosum*, *Fucus vesiculosus* e picolinato de cromo em 50 pacientes com sobrepeso ou obesos que consumiram 3 cápsulas por dia do fito complexo, cada uma contendo respectivamente 237,5 mg, 12,5 mg e 7,5 mg por um período de 6 meses. Para Martin *et. al.* (2018), o suplemento reduziu significativamente os níveis de glicemia em jejum e o índice HOMA após 3 meses.

3.3.14 Erva-mate (*Ilex paraguariensis*)

A *Ilex paraguariensis* popularmente conhecida como erva-mate, é uma árvore perene que cresce no sul do Brasil, Paraguai e Argentina. As folhas secas e moídas desta planta são

utilizadas no preparo de bebidas regionalmente conhecidas como chimarrão, tererê ou mate, caracterizadas por propriedades estimulantes e de sabor amargo. Folhas secas, moídas e torradas de *I. paraguariensis* são utilizadas no preparo de outra bebida consumida em forma de infusão conhecida como chá mate no Brasil, segundo Riachi e Batos de Maria (2017).

Esta erva apresenta benefícios como a redução de peso, efeitos hipocolesterolêmicos e hipoglicêmicos, além de alta atividade antioxidante devido à presença de diversas substâncias bioativas, incluindo polifenóis (ácidos clorogênico e gálico, catequinas), saponinas, metilxantinas (cafeína e teobromina), flavonóides, aminoácidos, minerais e vitaminas. Estudos em animais, de acordo com Derosa, D'Angelo e Maffioli (2020), mostraram os hipotéticos mecanismos hipoglicêmicos das substâncias bioativas, especialmente polifenóis, contidos em *I. paraguariensis*.

Esses compostos exercem ação redutora da glicose aumentando a secreção de insulina, estimulando sua liberação no pâncreas e induzindo a secreção de incretinas no intestino delgado, o que, por sua vez, promove a liberação de insulina no pâncreas e estimula o transporte de glicose no músculo esquelético através da ativação de AMPK, ainda consoante Derosa, D'Angelo e Maffioli (2020).

3.3.15 Momordica charantia (Melão-de-são-caetano)

O melão-de-são-caetano é planta medicinal amplamente encontrada na Ásia, África Ocidental e na América do Norte, que por apresentar inibição da atividade α -glicosidase é utilizado como agente hipoglicemiante oral. Estudos demonstraram que, após a ingestão oral do extrato aquoso da *M. charantia*, os níveis de glicose em jejum e pós-prandial reduziram no sangue de pacientes diabéticos.

Além disso, por sua atividade antidiabética, pode ser usada para retardar as possíveis complicações tardias, como retinopatia, neuropatia e nefropatia. O principal ativo responsável pela ação antidiabética do *Bitter melon* ou Melão-de-são-caetano é a charantina, presente principalmente nas partes aéreas da planta, segundo Derosa, D'Angelo e Maffioli (2022).

3.3.16 Canela (*Cinnamomum verum*)

Desde os primórdios são registrados o uso da canela como um remédio bastante eficiente, usado na culinária ou como forma de prevenção de doenças e tônico, melhorando diversos mal-estares que acometem a população. Sua atividade antidiabética pode ocorrer pela ativação do receptor de insulina por múltiplos mecanismos como a autofosforilação aumentada do receptor de insulina, a inibição da amilase pancreática e da glucosidase intestinal e o aumento da síntese de glicogênio no fígado, de acordo com Mohsin *et. al.* (2023).

Em suma, os nutracêuticos de modo geral, atuam melhorando a sensibilidade insulínica, diminuindo a absorção intestinal de glicose ou até mesmo, estimulando a secreção de insulina no pâncreas.

4 DISCUSSÃO

As pesquisas que fundamentaram este trabalho sugerem que os nutracêuticos apresentados anteriormente podem atuar melhorando a sensibilidade insulínica, diminuindo a absorção intestinal de glicose ou até mesmo estimulando a secreção de insulina no pâncreas, de acordo com Dlodla *et. al.* (2023).

No entanto, carece atenção principalmente no que se refere à biodisponibilidade desses produtos como, por exemplo, a berberina, que apresenta baixa biodisponibilidade oral. A fim de reduzir este problema, ela vem sendo administrada em associação com nutracêuticos capazes de modular a atividade da glicoproteína P, como a silimarina de *Silybum marianum* que resultou em um dos melhores candidatos, consoante Neag *et. al.* (2018).

Estudos têm demonstrado uma associação benéfica entre a berberina e outros fármacos hipoglicemiantes como (sulfonilureias, metformina, acarbose ou insulina), além de associação a outros nutracêuticos como silimaria, curcumina, inositol, banaba leaf e picolinato de cromo, em concordância com Derosa, D'Angelo e Maffioli (2016).

Do mesmo modo, a curcumina apresenta baixa biodisponibilidade oral e vem sendo utilizado em associação a piperina, um inibidor da glicuronidação hepática e intestinal, por fim, o emprego de nanoformulações podem ser úteis para a entrega de medicamentos melhorando a farmacocinética e a solubilidade, como disseram Neerati, Devde e Gangi (2014).

Em relação ao ômega 3, os primeiros estudos administrados em humanos, não mostrou benefícios no diabetes tipo 2, no entanto outras pesquisas buscaram estudar utilizando altas

concentrações de ômega 3 variando a dosagem entre 1,5g até 18 g/dia, mostrando benefícios promissores, o que pode ser um problema na adesão ao tratamento, devido a quantidade de cápsulas ingeridas, de acordo com Lalia e Lanza (2016).

O mesmo ocorre com a quercetina, feno grego e a erva-mate, apresentando resultados controversos, principalmente com relação às preparações não padronizadas, com uma ampla gama de doses de nutracêuticos utilizados, como disseram Derosa, D'Angelo e Maffioli (2022).

Quercetina, por exemplo, apresenta baixa biodisponibilidade oral, recentemente foi desenvolvida uma nova formulação chamada Quercetina Phytosome com absorção 20 vezes maior. No entanto, pesquisas como as de Di Pierro *et. al.* (2021) e Choi *et. al.* (2015) mostraram resultados desfavoráveis não tendo melhora na glicemia.

Outros estudos buscaram avaliar a ação hipoglicemiante do feno grego em combinação com outros nutracêuticos. Sendo sua atividade associada a *P. psyllium*, *Allium sativum*, *Aloe vera*, *Nigella sativa* e *Silybum marianum* no metabolismo da glicose, segundo Zarvandi *et. al.* (2017).

Portanto, apesar das vantagens dos nutracêuticos, é essencial uma avaliação criteriosa e individualizada para garantir benefícios tangíveis no tratamento da diabetes, bem como pesquisas clínicas para validar a eficácia e a segurança desses compostos. Além disso, é fundamental considerar as peculiaridades de cada paciente, como idade, quadro clínico e estilo de vida para determinar a melhor abordagem terapêutica.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente popularidade dos nutracêuticos como complemento ao tratamento convencional de diversas doenças crônicas como a Diabetes *mellitus* (DM), pode apresentar alguns efeitos significativos, especialmente quando combinado com outros fármacos hipoglicemiantes ou outros compostos bioativos.

De modo geral, essas combinações podem aumentar a sensibilidade insulínica, reduzir a absorção de glicose e estimular a liberação de insulina, proporcionando uma abordagem terapêutica holística e fundamental para gerenciar o diabetes e suas complicações associadas.

Em um contexto em que a adesão a um estilo de vida saudável e ao tratamento convencional é desafiador para muitos pacientes diabéticos, os nutracêuticos surgem como

coadjuvante importante, proporcionando alternativas terapêuticas que podem melhorar a qualidade de vida e na promoção a saúde.

Portanto, é imperativo que mais estudos rigorosos e bem delineados sejam conduzidos para avaliar plenamente os efeitos hipoglicemiantes dos nutracêuticos, suas interações com medicamentos tradicionais, e os possíveis efeitos adversos. Apenas com uma base de dados robusta será possível integrar esses compostos de forma segura e eficaz na prática clínica, oferecendo aos pacientes novas opções de tratamento complementar para o manejo da diabetes mellitus e outras condições crônicas.

6 REFERÊNCIAS

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*, 15(1), 86, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733151/>. Acessado em: 20/01/24.

ADAB, Z. **Effect of turmeric on glycemic status, lipid profile, hs-CRP, and total antioxidant capacity in hyperlipidemic type 2 diabetes mellitus patients.** *Phytotherapy Research*, 33(4), 1173–1181, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859660/>. Acessado em: 18/04/24.

ARRELIAS, C. C. A. *et. al.* **Adesão ao tratamento do diabetes mellitus e variáveis sociodemográficas, clínicas e de controle metabólico.** *Acta paul enferm* [Internet]. 2015Jul;28(4):315–22. Available from: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201500054>.

BRASIL, Secretaria do Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Atenção à Saúde. **P2231 Linha guia de diabetes mellitus / SAS.** Curitiba: SESA, 2018.

BRASIL, Sociedade brasileira de diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [online].** Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. 2020 [viewed 29 July 2022]. Available. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acessado em: 30/03/2024.

BRASIL. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 243, DE 26 DE JULHO DE 2018b.** Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Diário Oficial da União 2018; 27 de julho.

Disponível em:
https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC_243_2018_.pdf/0e39ed31-1da2-4456-8f4a-afb7a6340c15. Acessado em: 25/04/2024.

CAETANO, M. P. *et al.* **Comercialização, dispensação e prescrição de Nutracêuticos antioxidantes por farmacêuticos.** Brazilian J. Heal. Rev. 5, 18045–18059, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-019>. Acessado em: 01/04/2024.

CHOI, M. S. *et al.* **The beneficial effect of soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) leaf extracts in adults with prediabetes: A randomized placebo controlled trial.** *Food & Function*, 5(7), 1621–1630, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24873894/>. Acessado em: 20/03/2024.

CHOI, H. N. *et al.* **Quercetin ameliorates insulin sensitivity and liver steatosis partly by increasing adiponectin expression in ob/ob mice.** *Food Science and Biotechnology*, v.24, p. 273–279, 2015. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20153027423>. Acessado em 28/02/2024.

CICERO, A. F. G. **Nutraceutical effects on glucose and lipid metabolism in patients with impaired fasting glucose:** A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial on a combined product. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 24(3), 283–288, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537012/>. Acessado em: 18/02/2024.

CONCEIÇÃO, S. S. da.; REIS, D. S.; FREITAS, F. M. N. de O. **The importance of herbal medicine in the treatment of type 2 Diabetes mellitus.** *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 12, n. 13, p. e102121344192, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i13.44192. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/44192>. Acessado em: 30/03/2024.

DE MARTIN, Sara *et al.* **The brown algae *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum* reduce metabolic syndrome risk factors: a clinical study.** *Natural Product Communications*, 13, 1691–1694, 2018. Disponível em: <https://www.research.unipd.it/handle/11577/3286568>. Acessado em: 30/03/2024.

DEROSA, G., D'ANGELO, A., & MAFFIOLI, P. **The role of a fixed *Berberis aristata*/*Silybum marianum* combination in the treatment of type 1 diabetes mellitus.** *Clinical Nutrition*, v.5, p.1091–1095, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384091/>. Acessado em: 30/03/2024.

DEROSA, G.; D'ANGELO, A.; MAFFIOLI, P. **Ilex paraguariensis, white mulberry and chromium picolinate in patients with pre-diabetes.** *Phytotherapy Research*, 34(6), 1377–1384, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31994278/>. Acessado em: 20/03/2024.

DEROSA, G.; D'ANGELO, A.; MAFFIOLI, P. **The role of selected nutraceuticals in management of prediabetes and diabetes: an updated review of the literature.** *Phytotherapy research : PTR*, 36(10), 3709–3765, 2022. <https://doi.org/10.1002/ptr.7564>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9804244/>. Acessado em: 05/04/2024.

DI PIERRO, F.; KHAN, A.; BERTUCCIOLI, A.; MAFFIOLI, P.; DEROSA, G.; KHAN, S. **Quercetin Phytosome® as a potential candidate for managing COVID-19.** *Minerva Gastroenterol* 2021;67:190-5. DOI: 10.23736/S2724-5985.20.02771-3. Disponível em: <https://www.dovepress.com/potential-clinical-benefits-of-quercetin-in-the-early-stage-of-covid-1-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM>. Acessado em: 12/04/2024.

DLUDLA, P.V. *et. al.* **Dietary Supplements Potentially Target Plasma Glutathione Levels to Improve Cardiometabolic Health in Patients with Diabetes Mellitus: a Systematic Review of Randomized Clinical Trials.** *Nutrients*, v. 15, n.4, p.944, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36839303/>. Acessado em: 17/04/2024.

FLACHS, P.; ROSSMEISL, M.; KOPECKY, J. **The effect of n-3 fatty acids on glucose homeostasis and insulin sensitivity.** *Physiological Research*, 63(Suppl. 1), S93–S118, 2014. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/0d81/b700bec28b0c83178019124bf399b64f5849.pdf>. Acessado em: 19/04/2024.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. **Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional.** *Rev bras epidemiol* [Internet]. 2017Jan;20(1):16–29. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010002>. Acessado em: 01/02/2024.

FUCHS, Flavio Danni; WANNMACHER, Lenita. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2017.

GABBIA, D. *et. al.* **The phytocomplex from *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum* controls post-prandial plasma glucose levels: an in vitro and in vivo study in a mouse model of NASH.** *Marine Drugs*, 15(2), 41, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212301/>. Acesso em: 12/03/2024.

GAMBERO, A.; RIBEIRO, M. L. **The positive effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) in obesity.** *Nutrients*. v.7, n. 2, p.730-750, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344557/>.

GAYTÁN MARTÍNEZ, Luiz *et. al.* **Effect of *Gymnema sylvestre* administration on glycemic control, insulin secretion, and insulin sensitivity in patients with impaired glucose tolerance.** *Journal of Medicinal Food*, 24(1), 28–32, 2021. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2020.0024>. Acessado em: 28/04/2024.

IDRIS, S.; MISHRA, A.; KHUSHTAR, M. **Recent therapeutic interventions of fenugreek seed: A mechanistic approach.** *Drug Research (Stuttgart)*, 71(4), 180–192, 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1320-0479>. Acessado em: 05/04/2024.

INZUCCHI, S. **Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults.** *UpToDate*. Retrieved April 15, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults>. Acessado em: 19/02/2024.

JOSHI, R.; KULKARNI, Y. A.; WAIRKAR, S. **Pharmacokinetic, pharmacodynamic and formulations aspects of Naringenin: an update.** Life Sciences, 215, 43–56, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391464/>. Acessado em: 02/03/2024.

LALIA, A. Z.; LANZA, I. R. **Insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids: Lost in translation?** Nutrients, 8(6), 32, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27258299/>. Acessado em: 30/03/2024.

MANSOORI, A. *et. al.* **Effect of DHA-rich fish oil on PPAR γ target genes related to lipid metabolism in type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.** Journal of Clinical Lipidology, v.9, n.6, p. 770–777, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1933287415003682>. Acessado em: 29/03/2024.

MISHRA, S. *et. al.* **Synthesis, characterization and applications of polymethylmethacrylate grafted psyllium as flocculant.** Carbohydrate Polymers, 99, 462–468, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014486171300831X>. Acessado em: 29/02/2024.

MOHSIN, S. N. *et. al.* **Prospective Nutraceutical Effects of Cinnamon Derivatives Against Insulin Resistance in Type II Diabetes Mellitus-Evidence From the Literature.** Dose Response. 2023; 21(3): 15593258231200527. Published 2023 Sep 10. doi:10.1177/15593258231200527. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10494518/>. Acessado em: 14/04/2024.

NASCIMENTO, Tiago Silva *et. al.* **Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados em adultos: inquérito de base populacional.** Saúde e Pesquisa. 2023;16(2): e-11514- e- ISSN 2176-9206. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/11514>. Acessado em: 02/03/2024.

NEAG, M. A. *et. al.* **Berberine: Botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders.** Frontiers in Pharmacology, 9, 557. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30186157/>. Acessado em: 27/03/2024.

NEERATI, P.; DEVDE, R.; GANGI, A. K. **Evaluation of the effect of curcumin capsules on glyburide therapy in patients with type-2 diabetes mellitus.** Phytotherapy Research, v. 28, n.12, p. 1796–1800, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.5201>. Acessado em: 27/03/2024.

PIVARI, F. *et. al.* **Curcumin and type 2 diabetes mellitus: Prevention and treatment.** *Nutrients*, 11(8), 183, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398884/>. Acessado em: 25/02/2024.

POTHURAJU, R. *et. al.* **A systematic review of *Gymnema sylvestre* in obesity and diabetes management.** Journal of the Science of Food and Agriculture, 94(5), 834–840, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398884/>. Acessado em: 05/04/2024.

RAFRAF, M. **Effect of fenugreek seeds on serum metabolic factors and adiponectin levels in type 2 diabetic patients.** International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 84(3–4), 196–205, 2014. Disponível em: <https://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0300-9831/a000206?journalCode=vit>. Acessado em: 04/04/2024.

RIACHI, L. G.; BASTOS DE MARIA, C. A. **Yerba mate: an overview of physiological effects in humans.** Journal of Functional Foods, 38, 308–320, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1756464617305327>. Acessado em: 02/04/2024.

ROS, E. *et. al.* **Natural Pleiotropic Nutraceuticals.** Nutrients. 2021;13(9):3269. Published 2021 Sep 19. doi:10.3390/nu13093269. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8468443/>. Acessado em: 10/03/2024.

SANTOS, C. M. J.; FARO, A. **Autoeficácia, locus de controle e adesão ao tratamento em pacientes com diabetes tipo 2.** Rev. SBPH, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 74-91, jun. 2018. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582018000100005&lng=pt&nrm=iso. Acessado em: 29/03/2024.

SHARMA, G. *et. al.* **Guar gum and its composites as potential materials for diverse applications: A review.** Carbohydrate Polymers, 199, 534–545, 2018. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/30143160>. Acessado em: 29/03/2024.

SHI, G. J. *et. al.* **In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature.** Biomedicine & Pharmacotherapy, 109, 1085–1099, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551359/>. Acessado em: 28/02/2024.

WEXLER, D.J. **Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus.** UpToDate. Retrieved April 16. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-hyperglycemia-in-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>. Acessado em: 02/02/2024.

ZARVANDI, M. *et. al.* **Safety and efficacy of a polyherbal formulation for the management of dyslipidemia and hyperglycemia in patients with advanced-stage of type-2 diabetes.** Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 89, p. 69–75, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332216321254>. Acessado em: 02/03/2024.

ZULCAFLI, A. S. *et. al.* **Antidiabetic potential of Syzygium sp.: An overview.** The Yale Journal of Biology and Medicine, 93(2), 307–325, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7309675/>. Acessado em: 24/02/2024.