

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
NÚCLEO DE PESQUISA E EXTENSÃO ACADÊMICA - NUPEA
BACHARELADO EM BIOMEDICINA

FRANCISCO DAVID NASCIMENTO BRAGA

**PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIDADE HIPOGLICEMIANTE E
HIPOLIPIDÊMICA: REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ

2020

FRANCISCO DAVID NASCIMENTO BRAGA

**PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIEDADE HIPOGLICEMIANTE E
HIPOLIPIDÊMICA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró –
FACENE/RN - como requisito obrigatório para obtenção do título de
bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Prof.^a Dra. Karoline Rachel Teodósio de Melo

MOSSORÓ

2020

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

B813p Braga, Francisco David Nascimento.
Plantas medicinais com atividade hipoglicemiante e
hipolipidêmica: revisão integrativa / Francisco David
Nascimento Braga. – Mossoró, 2020.
47f.

Orientadora: Profa. Dra. Karoline Rachel Teodósio de
Melo.

Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade
Nova Esperança de Mossoró.

1. Plantas medicinais. 2. Hipoglicemiante. 3.
Hipolipemiente. I. Melo, Karoline Rachel Teodósio de. II.
Título.

CDU 633.88:616.379-008.64

FRANCISCO DAVID NASCIMENTO BRAGA

**PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIDADE HIPOGLICEMIANTE E
HIPOLIPIDÊMICA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró –
FACENE/RN - como requisito obrigatório para obtenção do título de
bacharel em Biomedicina.

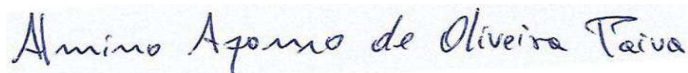
Aprovado em: ____/____/____/.

BANCA EXAMINADORA



Profª. Dra. Karoline Rachel Teodósio de Melo – FACENE/RN

Orientador (a)



Prof. Dr. Almino Afonso de Oliveira Paiva – FACENE/RN

1º Examinador



Prof. Esp. Dassayev Anderson de Oliveira Lopes – FACENE/RN

2º Examinador

AGRADECIMENTOS

A Deus por sua imensurável misericórdia ao conceder tudo aquilo que era necessário para chegar a concretização desse sonho. Nos momentos difíceis estava me sustentando mesmo sem merecer.

À minha mãe, Maria Helena, uma verdadeira lutadora, sem ela com certeza não conseguiria ser o pouco que sou hoje. Ao meu lado vencendo enfermidades, dificuldades, desconfianças e sendo meu porto seguro, cuidando de mim sempre! Sendo a conclusão dessa graduação o símbolo do êxito sobre tudo que passamos.

À minha irmã, Paula, que apesar das desconfianças no meu potencial, me ajudou nessa caminhada. Trago também a lembrança meus sobrinhos Mirian, Moisés e Miguel, bem como, minha irmã Valéria, sei que vocês torceram por mim.

À minha orientadora/amiga, Karol, por mesmo com tantas responsabilidades e milhares de atribuições a fazer, me ajudar a construir este trabalho. Grato também a maioria dos mestres/amigos que passaram pela minha formação.

Ao coordenador/professor/amigo Almino Afonso, pelos inúmeros conselhos sábios e orientações para a vida como um todo.

Aos poucos, entretanto, verdadeiros amigos/amigas que a faculdade me deu Kananda e Jaqueline de farmácia. E também minhas amigas/irmãs de curso Delavila e Raiane. À minha amada e companheira Nayara por ser meu auxílio em todos os momentos da vida pessoal e na acadêmica.

À instituição Faculdade Nova Esperança de Mossoró e seus colaboradores por me recepcionarem de maneira cordial. Aos meus companheiros dos laboratórios de anatomia e química, obrigado pela paciência e amizade.

Por fim, a mim mesmo por superar muitas dificuldades e desconfianças, pelas madrugadas que sacrifiquei, por tentar dar o melhor e também ser reconhecido por isso. No meu íntimo sei o quanto foi duro e agora gratificante não só concluir esse curso de Biomedicina (agora um dos amores da minha vida), mas concluir tendo a convicção que farei muito bem e honrarei minha profissão, buscando sempre continuar sendo um dos melhores.

RESUMO

Desde a pré-história o homem usa os recursos naturais para atender suas necessidades, dentre elas os cuidados de saúde. Além de compreender uma fonte de alimento e vestimenta, as plantas com fins medicinais, têm relatos de mais de 2.500 a.C. e até hoje empregadas para tratar e prevenir enfermidades. Contando de mesmo modo com registros antigos, “Ebers Papyru’s” datado de mais de 1.500 anos a.C., o diabetes *mellitus* compreende um distúrbio metabólico com hiperglicemia constante, mediante uma deficiência na produção de insulina e/ou de sua atuação, gerando, a longo prazo, complicações macro e microvasculares. Areladas também aos eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, as dislipidemias consistem em desordens caracterizadas por níveis séricos anormais de lipoproteínas ou lipídios. O presente trabalho apresenta como objetivo buscar nas bases de dados eletrônicas publicações científicas acerca das plantas medicinais com propriedades hipoglicemiantes e hipolipemiantes, elaborando posteriormente estudo bibliográfica. A pesquisa caracterizar-se-á como revisão integrativa, realizada nas bases PubMed, SciELO, LILACS, BVS e MedLine. Respectivamente, a população e amostra, compreenderão todos os artigos encontrados após varredura com descritores elegidos e aqueles que atendem aos critérios inclusivos. A partir dos estudos selecionados, experimentos com modelos animais induzidos ao diabetes, permitiu conhecer as plantas com atividades hipoglicemiantes e hipolipidêmicas efetivas, listando os metabólitos secundários presentes (flavonoides, saponinas, terpenoides, taninos), entretanto, ressaltando a necessidade de estudos com humanos a fim comprobatória da eficácia.

Palavras-chaves: Plantas medicinais. Hipoglicemiante. Hipolipemiante.

ABSTRACT

Since prehistory, man has used natural resources to meet his needs, including health care. In addition to understanding a source of food and clothing, plants for medicinal purposes have reports from more than 2,500 BC and are still used today to treat and prevent illness. Counting on old records, “Ebers Papyru's”, dated more than 1,500 years BC, diabetes mellitus comprises a metabolic disorder with constant hyperglycemia, due to a deficiency in insulin production and/or its performance, generating, in the long term, macro and microvascular complications. Also linked to cardiovascular and cerebrovascular events, dyslipidemias consist of disorders characterized by abnormal serum levels of lipoproteins or lipids. The present work aims to search the electronic databases for scientific publications about medicinal plants with hypoglycemic and hypolipidemic properties, subsequently preparing a bibliographic study. The research will be characterized as an integrative review, carried out on the bases PubMed, SciELO, LILACS, BVS and MedLine. Respectively, the population and sample will comprise all articles found after scanning with elected descriptors and those that meet the inclusive criteria. From the selected studies, experiments with animal models induced to diabetes, allowed to know the plants with effective hypoglycemic and hypolipidemic activities, listing the secondary metabolites present (flavonoids, saponins, terpenoids, tannins), however, emphasizing the need for studies with humans a proof of effectiveness.

Keywords: Medicinal plants. Hypoglycemic. Hypolipidemic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Classificação laboratorial das dislipidemias.....	20
Figura 1 – Esquema do processo de aterogênese.....	22
Figura 2 – Etapas de elaboração da revisão de literatura.....	26
Figura 3 – Fluxograma da triagem dos artigos.....	29
Quadro 2 – Quadro-síntese dos artigos inclusos na pesquisa com respectivos autores, ano publicado, objetivo e resultados.....	30
Tabela 1 – Metabólitos secundários detectados após a triagem fitoquímica.....	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA – *American Diabetes Association*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CT – Colesterol Total

DCC – Doença Cardiovascular Coronariana

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

DM – *Diabetes mellitus*

DM1 – *Diabetes mellitus* tipo 1

DM2 – *Diabetes mellitus* tipo 2

DMG – *Diabetes mellitus* Gestacional

HDL – *High Density Lipoprotein*

IDF – *International Diabetes Federation*

ISSN – *International Standard Serial Number*

LADA – *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*

LDL – *Low Density Lipoprotein*

OMS – Organização Mundial de Saúde

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SUS – Sistema Único de Saúde

TG – Triglicérideo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO.....	10
1.2 JUSTIFICATIVA.....	11
1.3 HIPÓTESE.....	12
1.4 OBJETIVOS.....	12
1.4.1 Objetivo geral	12
1.4.2 Objetivos específicos	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 PLANTAS MEDICINAIS: DA PRÉ-HISTÓRIA À MEDICINA MODERNA.....	14
2.2 METABÓLITOS SECUNDÁRIOS.....	15
2.3 DIABETES MELLITUS.....	17
2.4 DISLIPIDEMIAS.....	19
2.5 AGENTES ANTIDIABÉTICOS E HIPOLIPEMIANTES.....	22
2.5.1 Agentes antidiabéticos	22
2.5.2 Agentes hipolipemiantes	23
3 METODOLOGIA	25
3.1 TIPO DE PESQUISA.....	25
3.2 LOCAL DE PESQUISA.....	26
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	26
3.4 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	27
3.4.1 Questão norteadora.....	27
3.4.2 Palavras-chaves e descritores.....	27
3.4.3 Busca na literatura.....	27
3.4.4 Seleção dos artigos.....	27
3.4.5 Extração e síntese de dados.....	27
3.4.6 Apresentação de resultados.....	28
3.5 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS.....	28
3.5.1 Riscos e benefícios.....	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	29
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40

REFERÊNCIAS.....	41
-------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

Desde o período pré-histórico as plantas compreendem uma fonte de alimento, vestimenta, artefatos para construção e medicamentos para as populações humanas. O uso dessas com finalidade terapêutica têm relatos que datam a mais de 2.500 a.C., quando o homem mediante a observação, reconheceu suas propriedades medicinais e tóxicas, produzindo conhecimentos que foram transmitidos às gerações. Desde então, até à atualidade, as plantas vêm sendo empregadas como forma de tratamento e prevenção de enfermidades, desempenhando um papel importante na saúde em nível mundial (CALIXTO, 2000; SOARES et al., 2016; CRAGG; NEWMAN, 2013).

Nas últimas décadas, o uso das plantas para fins medicinais permaneceu popular em todo o mundo, sobretudo nos países em desenvolvimento, entretanto, na perspectiva da descoberta de novos medicamentos a partir de espécies vegetais, o interesse por parte dos pesquisadores e da indústria farmacêutica tem crescido consideravelmente, especialmente visando descobrir compostos farmacologicamente ativos para o tratamento de doenças crônicas (CALIXTO, 2000; CALIXTO; SIQUEIRA, 2008).

Com registros tão antigos quanto os que remetem ao uso das plantas medicinais, datados de cerca de 1.535 anos a.C., o diabetes *mellitus* (DM) abrange um grupo de distintas desordens do metabolismo com variadas etiologias e que se caracteriza por uma cronicidade de níveis elevados de glicose no sangue, em decorrência da ação e/ou secreção defeituosa de insulina que culmina em resistência insulínica. A persistência da hiperglicemia no DM associa-se ao surgimento de complicações crônicas em muitos órgãos, como olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos, além disso o distúrbio apresenta elevadas taxas de morbimortalidade e uma íntima relação, juntamente com outras doenças, com a incidência de doenças cardiovasculares coronarianas (DCC) (FERREIRA et al., 2011; SBD, 2018).

Assim como o DM, as dislipidemias figuram como um importante fator de risco para o desenvolvimento de DCC, bem como em muitos países têm aumentados índices tanto de morbidade quanto de mortalidade. As dislipidemias se caracterizam como uma condição em que os valores de lipídeos e lipoproteínas séricos estão em anormalidade, onde principalmente o colesterol total (CT) e as *low density lipoprotein* (LDL) são altos e a *high density lipoprotein* (HDL) é baixa (CALLIARI et al., 2019; CAMPO; CARVALHO, 2007).

Ao lado de bons hábitos de vida, dieta saudável, exercícios físicos e medicamentos de origem sintética, há milênios as plantas medicinais e as drogas que delas derivam têm sido fundamentais como forma de prevenção e/ou tratamento de muitas doenças crônicas não transmissíveis, entre elas o DM e as dislipidemias (MACEDO, 2019; NEGRI, 2005). Desta forma, considerando o uso histórico das plantas para fins medicinais na humanidade e a importância na saúde em nível mundial do DM e das dislipidemias, foi proposto o seguinte problema de pesquisa: Quais plantas medicinais, descritas na literatura, apresentam atividade hipoglicemiante e hipolipidêmicas?

1.2 JUSTIFICATIVA

Historicamente o uso de plantas com propriedades medicinais vem contribuído como forma de atenção à saúde e para o desenvolvimento da terapêutica moderna, a exemplo, o farmacêutico alemão Friedrich Serturmer em 1806 extraiu e isolou a morfina da papoula, marcando a partir daí uma busca contínua por outros medicamentos derivados de espécies vegetais (CALIXTO; SIQUEIRA, 2008).

De acordo com Calixto (2000), considerando os medicamentos atualmente disponíveis no mercado aproximadamente 25% de todos eles, de maneira direta ou indiretamente, derivam de plantas. Além disso, entre aqueles em fase final de ensaios clínicos e já comercializados, cerca de 60% das drogas antitumorais e antimicrobianas derivam de produtos naturais, notadamente as plantas. Outro fato que ratifica a importância das plantas medicinais, agora em nível de produção científica, são os dados apresentados por Fitzgerald, Heinrich e Booker (2020), os quais comparam a quantidade de publicações sobre a temática, que em 2008 chegou a 4.686, enquanto que em 2018 mais que triplicou atingindo 14.884.

Paralelamente, ao longo do século XX e XXI, morbimortalidade do DM ascendeu substancialmente. Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 1964 a prevalência global, isto é, a quantidade total de casos no mundo, de DM foi estimada em 30 milhões de pessoas e menos de quatro décadas após, em 2000, estimou-se que o número de pessoas com DM chegou a 151 milhões. Ainda conforme a IDF as previsões, quanto ao quantitativo de diabéticos na população mundial, em 2040 podem chegar a cerca de 642 milhões (ORGUTSOVA et al., 2017). Em termos de mortalidade, considerando todas as causas de mortes no mundo, o DM corresponde a uma percentagem de 14,5%, superando um somatório dos óbitos por AIDS/HIV, tuberculose e malária (SBD, 2018).

No que diz respeito aos impactos econômicos o DM carrega consigo onerosas implicações. Na forma de custos médicos, produtividade perdida, mortalidade precoce e gastos indetermináveis em decorrência da redução da qualidade de vida, só nos Estados Unidos da América em 2012, segundo a *American Diabetes Association* (ADA), o ônus financeiro imposto relacionado ao diagnóstico do DM foi de US\$ 245 bilhões, outrossim, com uma projeção aumentar extensivamente a contagem de diagnósticos de DM ao passo que a população cresce e envelhece, infere-se custos ainda maiores.

Quanto as dislipidemias, quase 13% dos indivíduos adultos dos Estados Unidos da América apresentam alguma forma de dislipidemia. No Brasil, mesmo sem dados epidemiológicos sobre o quantitativo de pessoas portadoras de anormalidades no perfil lipídico, em uma avaliação feita com cerca de 49 mil adultos residentes nas 26 capitais e no Distrito Federal, a o percentual de dislipidemia autorreferida aproximou-se de 16,5% (OLIVEIRA et al., 2017).

Deste modo, corroborado pelos registros pré-históricos do uso das plantas medicinais, pela expressiva parcela de medicamentos na modernidade que derivam de espécies vegetais, bem como diante dos dados de morbimortalidade acerca do DM e das dislipidemias no Brasil e no mundo, a presente monografia mostra-se relevante na expansão e divulgação dos conhecimentos sobre a temática.

1.3 HIPÓTESE

Há na literatura estudos acerca de plantas medicinais com atividade hipoglicemiante e hipolipidêmicas, listando-as e descrevendo seus metabólitos secundários.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

Buscar em bases de dados eletrônicas especializadas trabalhos científicos válidos acerca das plantas medicinais que apresentam propriedades terapêuticas frente o diabetes *mellitus* e os distúrbios dislipidêmicos.

1.4.2 Objetivos específicos

- Identificar a partir da literatura especializada as plantas medicinais com atividade hipoglicemiante e hipolipidêmica;

- Descrever os metabólitos secundários presentes nas plantas medicinais com atividades hipoglicemiantes e hipolipidêmicas;
- Elencar as plantas medicinais que apresentam maior efetividade quanto as atividades hipoglicemiantes e hipolipidêmicas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PLANTAS MEDICINAIS: DA PRÉ-HISTÓRIA À MEDICINA MODERNA

Desde os tempos imemoriais os seres humanos usam a natureza para atender suas necessidades básicas, dentre elas os cuidados de saúde. Com base em propriedades organolépticas como critérios para identificar e selecionar, o homem tornou as plantas medicinais uma fonte primária de recursos terapêuticos para a humanidade, constituindo o alicerce de avançados sistemas de medicina tradicional (CRAGG; NEWMAN, 2013; JARADAT; ZAID, 2019).

Planta medicinal, de acordo com Firmo et al. (2011), compreende qualquer planta com capacidade de exercer alguma atividade farmacológica quando administrada ao homem ou animal e fitoterapia a terapia baseada em plantas medicinais; Veiga Jr., Pinto e Maciel (2005), definem planta medicinal como toda planta dotada de compostos usados com finalidade terapêutica ou como precursores de drogas semi-sintéticas.

Datando de aproximadamente 2.600 a.C., os mais antigos registros da terapêutica a partir de plantas, documentam cerca de 1.000 substâncias derivadas de vegetais usadas na Mesopotâmia. Na medicina egípcia, de estimados 2.900 a.C., o “Ebers Papyru’s”, escrito mais relevante, data de 1.500 a.C. e registra mais de 700 medicamentos, sendo a maior parte de origem vegetal, de mesmo modo, no sistema ayurvédico indiano os registros datam de antes de 1.000 a.C. Já na era comum, Dioscórides, médico greco-romano, descreveu de maneira precisa a colheita, armazenamento e uso de plantas medicinais, ao longo de suas viagens com o exército romano em “todo o mundo conhecido”, contribuindo significativamente para o uso racional (CRAGG; NEWMAN, 2013).

Ainda hoje, as plantas medicinais possuem um alcance amplo e importante nos sistemas de saúde. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), para cerca de 85% da população mundial, a atenção primária à saúde depende majoritariamente de produtos vegetais e que no percentual restante da população, que vivem sobretudo em países desenvolvidos, estes também desempenham um papel relevante, mesmo que de maneira indireta, nos cuidados à saúde (CRAGG; NEWMAN, 2013; FITZGERALD; HEINRICH; BOOKER, 2020).

Importantes na atenção primária, existe um crescente interesse da indústria farmacêutica em pesquisar e explorar as plantas medicinais, corroborando os cerca de 25% de medicamento modernos que derivam de produtos vegetais (JARADAT; ZAID, 2019). Entre estes medicamentos, drogas significativas no combate a infecções estão incluídas, como por exemplo, o antimalárico quinino. Isolado a partir de espécies de *Cinchona*, o quinino foi

introduzido na Europa para o tratamento da malária desde 1.600 e, posteriormente, serviu para a síntese da cloroquina, outro antimalárico, que demonstrou eficácia na eliminação viral em pacientes infectados com o SARS-CoV-2 (CRAGG; NEWMAN, 2013; GRAUTET et al., 2020).

Outros exemplos incluem, anticancerígenos como o paclitaxel e os denominados alcaloides da vinca. O paclitaxel (Taxol®), usado no tratamento do câncer de ovário e mama, foi isolado das folhas de diversas espécies do gênero *Taxus*; enquanto que os alcaloides da vinca, vimblastina e vincristina, utilizados na terapêutica de neoplasias linfoblásticas, sarcomas, mielocíticas e linfomas, foram isolados a partir da *Catharanthus roseus* (CRAGG; NEWMAN, 2013; ALMEIDA et al., 2005).

Exploradas desde a atenção primária aos tratamentos oncológicos, as potencialidades farmacológicas de dadas espécies vegetais dependem do seu metabolismo, especificamente do metabolismo secundário, responsável pela síntese de variados e diversos produtos moleculares que maioria apresenta importantes propriedades terapêuticas (SILVA; BIZERRA; FERNANDES, 2018).

2.2 METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

Frente uma infinidade de estressores bióticos e abióticos que as cercam e por sua característica sésil, as plantas desenvolverem, ao longo de sua evolução adaptativa, um sólido sistema de defesa contra estes fatores adversos (MERAJ et al., 2020). Compreendendo numerosos e variados compostos orgânicos, os metabólitos secundários produzidos pelas plantas contribuem para sua imunidade e apresentam várias atividades farmacológicas (MERAJ et al., 2020; GANDHI; MAHAJAN; BEDI, 2014).

Classificados basicamente em metabólitos primários e secundários, as plantas sintetizam uma diversidade de compostos orgânicos. Os metabólitos basais (i.e., metabólitos primários) compreendem as substâncias que exercem um papel vital, necessárias para processos fotossintéticos, respiratórios, crescimento e desenvolvimento, estando presentes em todas as espécies. Os metabólitos especiais (i.e., metabólitos secundários), por sua vez, distribuídos de maneira restrita nas espécies correlacionadas taxonomicamente, compreendem substâncias classificadas como dispensáveis aos processos vitais, entretanto, atuam protegendo contra fitopatógenos e estresses ambientais, como também, atraindo polinizadores (GANDHI; MAHAJAN; BEDI, 2014).

Enquanto os metabólitos primários incluem compostos como ácidos nucleicos, carboidratos, aminoácidos, lipídios entre outros; os metabólitos secundários reúnem milhares de substâncias pertencentes as classes dos terpenoides, alcaloides e compostos fenólicos. As rotas biossintéticas dos produtos do metabolismo secundário, usadas como critério para classificá-los, ocorrem a partir dos produtos do metabolismo primário, mediante o ácido chiquímico, acetil co-enzima A (acetil-CoA), ácido mevalônico e 1-desoxilulose 5-fosfato como principais intermediários (KABERA et al., 2014).

Geralmente produzidos em quantidades reduzidas, correspondendo a cerca de 1% do peso seco, e ainda acumulando em estruturas específicas das plantas, a síntese de metabólitos secundários sofre influência de estressores ambientais como salinidade, alcalinidade, seca, nutrientes deficientes, luz UV (ultravioleta), alta e baixa temperatura. Como uma fonte quase inesgotável de estruturas químicas farmacologicamente ativas e sintetizados em pequena escala, explorar os metabólitos especiais envolve problemáticas ecológicas, entretanto, técnicas biotecnológicas como a culturas de células, tecidos e órgãos vegetais solucionam em maior parte este problema (GANDHI; MAHAJAN; BEDI, 2014; AKULA; RAVISHANKAR, 2011).

Quanto as propriedades farmacológicas, metabólitos como fenóis, alcaloides, terpenos, flavonoides, taninos, cumarinas e saponinas exibem ampla diversidade. Compostos fenólicos ou fenóis compreendem numerosos fitoconstituintes, normalmente classificados de acordo com a quantidade de anéis aromáticos em fenóis simples e polifenóis, apresentam atividade antioxidante, anticancerígena e antimicrobiana, no caso dos fenóis simples. Alcaloides, metabólitos com átomos básicos de nitrogênio, mostram capacidade antibacteriana e antimicótica por desestruturar as membranas biológicas e ao se ligarem aos ácidos nucleicos inibindo sua síntese (KABERA et al., 2014; SOARES et al., 2016).

Flavonoides, taninos e cumarinas, classificados como compostos polifenólicos, apresentam princípios ativos atuando desde antidiarreicos a anticarcinogênicos. Flavonoides, considerados principais polifenóis, exercem atividades antioxidantes, hepatoprotetoras, antimicrobianas e ainda, conforme estudos com *Cecropia pachystachya*, como ansiolíticos e antidepressivos (KABERA et al., 2014; BESSA et al., 2013; FALLER; FIALHO, 2009). Taninos por sua capacidade de formar complexos com proteínas, polissacarídeos e íons metálicos, demonstram efetividade como antimicrobianos, antiparasitários e em estimular células fagocitárias; cumarinas mostram propriedades anticoagulantes, antifúngicas, antiparasitárias e como potentes inibidoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (SOARES et al., 2016; BESSA et al., 2013; FILHO, 2010).

Terpenos, polímeros de isoprenos, e saponinas, glicosídeos esteroides ou triterpenóides, possuem em comum propriedades antivirais, antimicrobianas e hemolíticas. Terpenos, em particular, como diterpenoides e triterpenoides reconhecidamente analgésicos, antimicóticos, antitumorais e ainda, isolados a partir de extratos etanólicos de *Hymenaea courbaril*, por inibir as enzimas ciclo-oxigenases atuam contra os processos inflamatórios; saponinas, pelo combinado de glicosídeos e estruturas lipofílicas, atuam como detergentes nas membranas, conferindo características molusquicidas, antiparasitárias, antitumorais e citotóxicas (KABERA et al., 2014; BESSA et al., 2013; SPRANG; LIGHT; STADEN, 2004).

Metabólitos secundários das plantas medicinais, na perspectiva das doenças crônicas, também têm provado sua eficiência. Flavonoides polifenólicos como a rutina e naringina apresentam efeitos redutivos do colesterol total e do triacilgliceróis ao amplificar a atividade da enzima lecitina colesterol aciltransferase. Triterpenóides, saponinas e cumarinas, por exemplo, extraídas da *Calendula officinalis* mostram atividade hipoglicemiante inibindo o aumento dos níveis de glicose no sangue (NEGRI, 2005; SILVA et al., 2001).

2.2 DIABETES MELLITUS

Caracterizada como a enfermidade que excreta urina abundantemente, o escrito mais antigo sobre a diabetes foi encontrado no “Ebers Papyru’s” datado de mais de 1.500 anos a.C., no ano nove de governo do faraó Amenófis I. Em outro registro antigo, atribuído ao Hindu Susruta, uma “doença da urina doce” também é descrita. Já no século II d.C., o médico grego Aretu da Capadócia, é referido como o responsável por cunhar o termo “diabetes” (*dia*: através; *betes*: passar) como alusão a eliminação exacerbada de urina e também por diferenciar a diabetes com urina doce (*melito*; no latim significa “de mel”) da que não tinha sabor (*insipidus*) (CHIQUETE; NUÑO; PANDURO, 2001).

Corroborando as descrições históricas, o diabetes *mellitus* (DM) quando clinicamente manifestado apresenta entre outros sinais e sintomas a poliúria. Diabetes *mellitus*, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), trata-se de um distúrbio do metabolismo que apresenta hiperglicemia constante, ocorrendo em razão da produção ineficiente de insulina ou de sua atuação, ou de ambos, causando a longo prazo diversas complicações. Conforme estimativas da *International Diabetes Federation* (IDF) a prevalência mundial de pessoas entre 20 e 79 anos que viviam com DM em 2015 chegou a 415 milhões e que o número de mortes por DM no mesmo ano atingiu cerca de 5 milhões (ORGUTSOVA et al., 2017).

Etiologicamente o diabetes mellitus apresenta três tipos principais: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e diabetes *mellitus* gestacional (DMG). Segundo

a *American Diabetes Association* (ADA), DM1, DM2 e DMG constituem doenças heterogêneas entre si com apresentações clínicas e progressão que podem ser significativamente diferentes, com isso a correta classificação do tipo de DM é indispensável para determinar conduta terapêutica a ser empregada (ADA, 2018).

Outrora chamada de diabetes insulino-dependente ou diabetes de início juvenil, o DM1 é o tipo que ocorre em cerca de 5 a 10% dos casos de diabetes e que segundo a SBD acomete mais de 30 mil brasileiros. O DM1 caracteriza-se pela destruição das células β pancreáticas culminando em uma deficiência absoluta na produção de insulina e conforme se dá este processo de destruição por auto-imunidade ou idiopática, pode ser subclassificada em diabetes *mellitus* tipo 1A e diabetes *mellitus* tipo 1B, respectivamente. O DM do tipo 1A consiste na forma mais frequente do DM1, neste subtipo da doença ocorre um processo de insulite e determinados autoanticorpos circulantes (anti-descarboxilase do ácido glutâmico, anti-ilhota e anti-insulina), servem como marcadores no diagnóstico diferencial, a maior frequência desta subclasse de DM1 ocorre na infância e adolescência. Uma outra forma de manifestação do DM do tipo 1A denominada LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) tem ocorrência em pacientes com idade média de 50 anos. Já o DM do tipo 1B é subtipo do DM1 que apresenta uma origem idiopática (desconhecida) e que apresenta como característica a ausência de autoanticorpos na circulação (ADA, 2018; GROSS et al., 2001).

Abrangendo entre 90 e 95% dos casos de diabetes, os pacientes com DM2 apresentam uma deficiência relativa de insulina e têm resistência periférica a ela. Normalmente os indivíduos acometidos com DM2 ao menos inicialmente ou no decorrer da vida não necessariamente precisam da terapêutica insulínica, geralmente a maior incidência de DM2 ocorre a partir da quarta décadas de vida, por isso anteriormente a doença era chamada de diabetes não insulino-dependente ou diabetes no adulto. Embora mais comum, o DM2 consiste em uma doença de caráter poligênica, que envolve muitos fatores que perpassam pela forte influência da herança familiar e por fatores ambientais tais como hábitos alimentares e sedentarismo. Na sua fisiopatologia, o desenvolvimento e persistência da hiperglicemia ocorre simultaneamente com uma hiper glucagonemia, resistência aumentada à atuação da insulina nos tecidos da periferia, elevação da reabsorção renal de glicose e diferentes níveis de produção e secreção débil de insulina (ADA, 2018; GROSS et al., 2001; SBD, 2018; GUELHO; PAIVA; CARVALHEIRO, 2012).

Com uma prevalência entre 1 e 14%, o DMG consiste em um quadro diabético diagnosticado pela primeira vez até o sexto mês de gestação, no entanto sem uma DM previamente existente. A gravidez por si configura-se como uma condição diabetogênica, em

razão dos hormônios hiperglicemiantes produzidos pela placenta e também pela degradação insulínica promovida por enzimas placentárias, que resultam uma síntese compensatória de insulina e na resistência a esta. O DMG tem como fatores de risco a idade materna avançada, ganho excessivo de peso na gravidez em curso, deposição central de gordura corporal, crescimento fetal demasiado, baixa estatura, além disso, o DMG atua como um fator preponderante para o desenvolvimento futuro de DM2 (ADA, 2018; GROSS et al., 2001; SBD, 2018).

Independentemente do tipo de DM, o descontrole dos níveis de glicose no sangue gera uma consequente persistência da hiperglicemia, a qual é o principal fator para o desenvolvimento das complicações do DM. As complicações do DM podem ser de ordem metabólica aguda como no caso da cetoacidose diabética ou vascular no caso das microangiopatias como neuropatia, retinopatia e nefropatia; e microangiopatias que aumenta a morbimortalidade de doenças cerebrovasculares e cardiovasculares, sobretudo, quando estão associados fatores de alto risco como hipertensão e dislipidemias (ADA, 2018; FERREIRA et al., 2011; SBD, 2018).

2.3 DISLIPIDEMIAS

Nas últimas décadas a prevalência das dislipidemias cresceu de maneira significativa em todo o mundo. Segundo Oliveira et al. (2017), nos Estados Unidos entre os adultos 12,9% apresentam algum tipo de dislipidemia e na China, em um estudo com 14.385 participantes, 36,5% da população apresentava a desordem lipídica ou lipoprotéica. No Brasil, apesar dos poucos estudos epidemiológicos sobre dislipidemias, dados do Ministério da Saúde relevam que no Sistema Único de Saúde (SUS) os gastos com o tratamento da doença chegam em média a 1,3 bilhão de reais por ano (OLIVEIRA et al., 2017; BAUMAN et al., 2020).

Definida como uma desordem na qual há concentrações séricas anormais de lipoproteínas ou lipídios, as dislipidemias representam um fator que exercem uma forte influência para doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (CALLIARI et al., 2019; HE et al., 2020). Nas dislipidemias, de acordo com Bauman et al. (2020), as anormalidades nas concentrações de lipídios ou lipoproteínas se traduzem em níveis elevados de colesterol total (CT), triacilgliceróis (TG), *low density lipoprotein* (LDL) e em valores baixos de *high density lipoprotein* (HDL).

As dislipidemias podem ser classificadas, basicamente, pela sua etiologia, características laboratoriais e formas genéticas. Etiologicamente, em conformidade com a

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), as dislipidemias se dividem naquelas de causas primárias, nas quais o distúrbio tem origem genética, e de causas secundárias, associadas ao estilo de vida, determinadas condições de morbidade ou uso de medicamentos. Na classificação laboratorial, as subdivisões das dislipidemias ocorrem em conformidade com a fração lipídica que está alterada (Quadro 1). Já pela forma genética são categorizadas em poligênicas, causadas por um efeito cumulativo de fatores ambientais e mutações em vários genes, e monogênicas, causadas pela presença de um gene defeituoso (OLIVEIRA et al., 2018).

Quadro 1 – Classificação laboratorial das dislipidemias.

Classificação laboratorial	Alteração lipídica	Valores de referência
Hipercolesterolemia isolada	Elevação de maneira isolada da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c).	LDL-c \geq 160 mg/dL
Hipertrigliceridemia isolada	Aumento isoladamente dos triacilgliceróis (TG).	TG \geq 150 mg/dL ou TG \geq 175 mg/dL, em jejum
Hiperlipidemia mista	Quando ocorre o aumento das lipoproteínas de baixa (LDL-c) e dos triacilgliceróis (TG).	LDL-c \geq 160 mg/dL e TG \geq 150 mg/dL ou TG \geq 175 mg/dL
Lipoproteína de alta densidade (HDL) baixa	Caracterizada pela diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade isoladamente ou associada ao aumento da LDL-c ou TG.	HDL-c $<$ 40 mg/dL em homens e HDL-c $<$ 50 mg/dL em mulheres

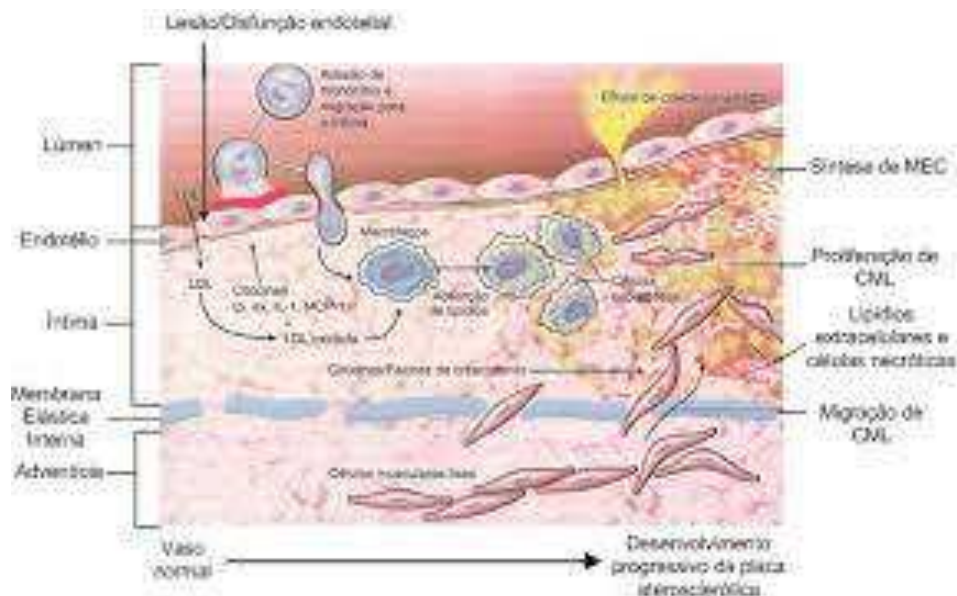
Fonte: adaptado de SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia), 2017.

Nas dislipidemias poligênicas os pacientes possuem uma suscetibilidade genética para desenvolver a doença, entretanto, ela pode ou não se expressar clinicamente, dependendo da exposição a outros fatores. Além disso, o perfil lipídico dos indivíduos com o distúrbio varia de moderadas a graves e apesar das maiores chances de desenvolver a dislipidemia, quando adotam hábitos saudáveis de alimentação adequada e exercícios físicos as probabilidades diminuem (SBC, 2017).

No caso das dislipidemias monogênicas, que ocorrem raramente, estas são caracterizadas por variações extremas do perfil lipídico, apresentação da dislipidemia na infância ou adolescência, ausência de fatores secundários que explicam as graves alterações lipídicas e família com histórico da doença e/ou aterosclerose precoce. Entre as monogênicas, o mais importante subtipo é a hipercolesterolemia familiar, uma doença hereditária autossômica dominante com valores de LDL elevados e maior risco de problemas cardiovasculares que lhes são característicos, resultantes de mutações nos três genes responsáveis pelos níveis plasmáticos de LDL (SBC, 2017; FERENGE et al., 2017).

As importantes alterações lipídicas observadas nas dislipidemias, principalmente o aumento da LDL e a redução nos níveis de HDL estão diretamente ligadas a ocorrência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, uma vez que constituem os fatores desencadeadores da aterogênese (FERENGE et al., 2017; FURTADO et al., 2009). A aterogênese consiste em um processo que tem início precoce e que evoluiu de maneira mais consistente a partir dos 30 anos, os primeiros eventos de formação das placas ateroscleróticas começam a partir do terceiro ano de vida quando estrias gordurosas surgem na camada íntima da aorta e no período da adolescência tais estrias aparecem nas coronárias. A dinâmica da aterogênese parte de uma agressão ao endotélio vascular promovido por fatores de risco diversos, como a dislipidemia, neste ponto as LDL do plasma penetram à túnica íntima arterial que retidas passam por uma reação de oxidação e passam a expor partículas imunogênicas. Uma vez que a LDL está oxidada, atua como estímulo para o surgimento de moléculas de adesão no local e estas atraem os monócitos que se tornam macrófagos ao chegarem ao subendotélio, estas células de defesa então fagocitam as partículas de LDL oxidadas e promovem um processo inflamatório pela liberação de citocinas. Com a inflamação ocorre a migração e proliferação de células musculares da túnica média desenvolvendo plenamente a placa aterosclerótica que vai diminuindo progressivamente o lúmen arterial (Figura 1) (SBC, 2017; FURTADO et al., 2009; CALLIARI et al., 2019).

Figura 1 – Esquema do processo de aterogênese.



Fonte: Adaptado de ROBBINS et al. (2005).

Responsável por elevados índices de morbimortalidade em homens e mulheres em todo o mundo, as doenças cardiovasculares ateroscleróticas que estão intimamente relacionadas aos distúrbios dislipidêmicos têm sido combatidas por diferentes perspectivas que envolvem alimentação saudável, exercícios físicos e uso de drogas hipolipemiantes (SBC, 2017; CAMPO; CARVALHO, 2007). No tratamento das dislipidemias os fármacos mais usados são estatinas, de origem natural, elas atuam por meio da inibição da enzima HMG-CoA redutase (hidroximetilglutaril-CoA redutase) interferindo na biossíntese de colesterol, com a finalidade de diminuir os níveis da LDL, sendo importantes agentes hipolipemiantes (JORGE et al., 2005; CAMPO; CARVALHO, 2007).

2.4 AGENTES ANTIDIABÉTICOS E HIPOLIPEMIANTE

2.4.1 Agentes antidiabéticos

Sendo doenças heterogêneas entre si, os tipos de diabetes *mellitus* (DM) compreendem uma série de alterações do metabolismo que culminam em hiperglicemia, a terapêutica dessas apresenta uma abordagem ampliada e multifatorial que perpassam desde mudanças nos hábitos de vida até as intervenções medicamentosas, com o paciente exercendo papel imprescindível para o sucesso do tratamento (LOPES et al., 2012).

Caracterizada com uma produção deficiente absoluta de insulina, seja por causas de autoimunidade ou de origem desconhecida (idiopática) e com expectativa de vida reduzida quando não trata de maneira adequada, o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) tem uma terapêutica

pautada monitorização, educação e insulina. O tratamento farmacológico no DM1 baseia-se na insulinoterapia, onde a deficiência da insulina é compensada pela reposição deste hormônio, mediante diversificadas estratégias e preparações, associado a isso está o estabelecimento de objetivos glicêmicos a serem alcançados antes e após as refeições, isto é, pré e pós-prandial. Mesmo existindo tais metas de glicemia, em cada faixa etária e para cada indivíduo deve haver um “alvo” particular, sempre buscando se aproximar dos níveis fisiológicos e com vistas a evitar complicações que também decorrem dos estados hipoglicêmicos (RIBEIRO et al., 2015; SBD, 2018).

No diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), de maneira geral, há uma deficiência relativa na produção de insulina e/ou associada a uma resistência crescente a ação deste hormônio. Normalmente, após o diagnóstico do DM2 as recomendações médicas abrangem a necessidade de uma modificação no estilo de vida, no que diz respeito a alimentação e prática de atividades físicas e, em muitos casos, a prescrição de um agente antidiabético oral. Os antidiabéticos orais basicamente são classificados quanto aos seus mecanismos de ação em hipoglicemiantes propriamente ditos ou secretagogos, sensibilizadores da ação da insulina, redutores da neoglicogênese e redutores da velocidade de absorção de glicídios (SBD, 2018; LOPES et al., 2012).

Os hipoglicemiantes propriamente ditos exercem uma atividade de aumentar a secreção de insulina através da estimulação das células β pancreáticas, drogas como sulfonilureias e metiglinidas atuam como secretagogos de insulina, as primeiras promovem uma redução prolongada da glicemia, enquanto que as glinidas (i.e., metiglinidas) têm menor tempo de ação. Sensibilizadores da ação da insulina como tiazolidinodionas, em nível periférico maximiza o desempenho da insulina do próprio corpo aumentando a captação da glicose pelas células. Entre os redutores da neoglicogêneses, chamados de biguanidinas, está a metformina um dos mais conhecidos antidiabéticos, que desenvolve seu mecanismo terapêutico nos hepatócitos onde inibe a neoglicogênese, possivelmente pela ativação da enzima AMPK. Os redutores da velocidade de absorção de glicídios, por fim, exercem sua ação inibindo a enzima α -glicosidase retardando a absorção de carboidratos (SBD, 2018; LOPES et al., 2012; SANTOMAURO JR. et al., 2007).

2.4.2 Agentes hipolipemiantes

Muitos estudos epidemiológicos têm relacionado os pacientes dislipidêmicos com a ocorrência maior de doenças cardiovasculares coronarianas (DCC) e lesões ateroscleróticas.

Com isso fármacos, como as estatinas, são destinados ao tratamento de dislipidemias e com vistas a diminuir os riscos de DCC (CAMPO; CARVALHO, 2007).

Na terapêutica das dislipidemias, apesar do papel importante das mudanças de estilo de vida com exercício físico e dieta balanceada, diversas vezes estas formas de intervir no distúrbio não são suficientes quando isoladas, em razão disto, farmacoterapia com um medicamento hipolipemiante ou mesmo uma terapia combinada. Nas intervenções farmacológicas para os quadros dislipidêmicos, distintas classes de medicamentos são empregadas como resinas que sequestram ácidos biliares, fibratos, ácido nicotínico, inibidores seletivos da absorção de colesterol e inibidores da 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima-A (HMG-CoA) redutase, estes últimos são conhecidos como estatinas ou vastatinas (SCHULZ, 2006; FIEGENBAUM; HUTZ, 2006).

As estatinas, como fármacos inibidores da HMG-CoA redutase, atuam inibindo de maneira parcial e reversivelmente estas enzimas que agem na biossíntese do colesterol endógeno, de ocorrência hepática. Estas drogas possuem em sua estrutura molecular uma parte semelhante ao ácido mevalônico, acarretando a inibição do HMG-CoA em mevalonato. Nos humanos mais da metade do colesterol presente no corpo é produzido pelo próprio organismo, com isso o uso das estatinas leva a uma redução do colesterol intracelular e, simultaneamente, estimula o aumento da expressão de receptores para as *low density lipoprotein* (LDL) no exterior das células hepáticas, resultando em uma maior receptação dessas lipoproteínas circulantes (FIEGENBAUM; HUTZ, 2006).

Além da ação hipolipemiante, outros efeitos benéficos dos inibidores da HMG-CoA redutase têm lhes sido atribuídos. As estatinas, de acordo com Schulz (2006) e Jorge et al. (2005), em vários estudos apresentaram um desempenho promissor na estabilização das placas de aterosclerose, esse evento denominado pleiotrópico, faz referência à proteção do endotélio vascular, diminuição da oxidação de lipídios, redução do processo inflamatório e uma atuação antiploriferativa, o que explicaria os riscos de eventos cardíacos fatais diminuídos em face da utilização destes medicamentos.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE PESQUISA

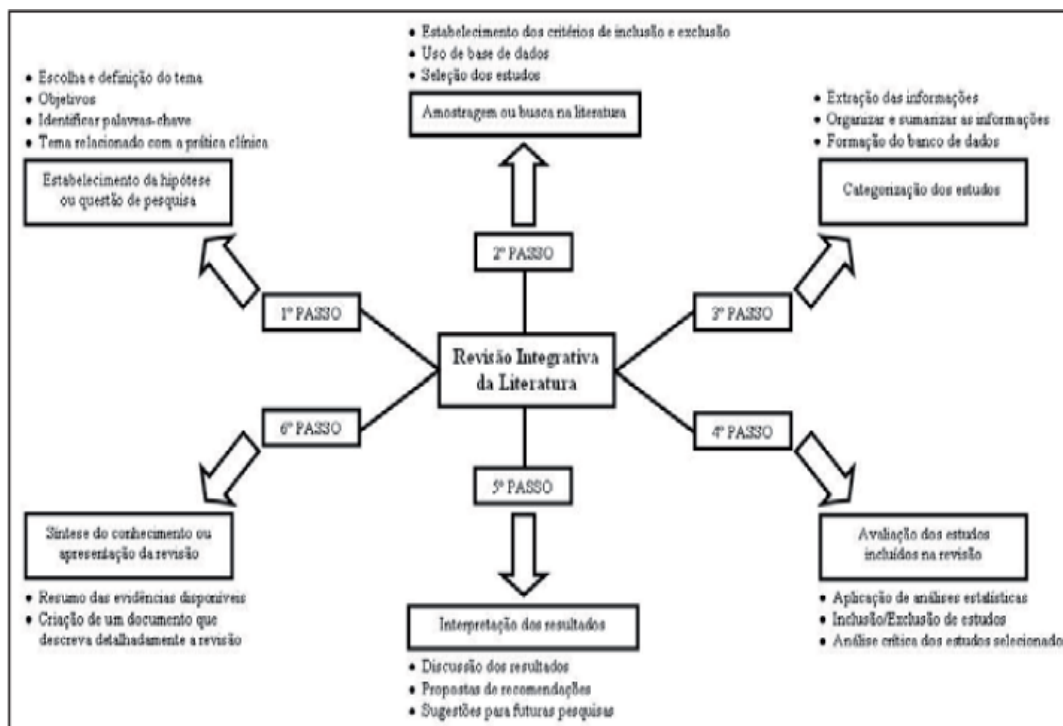
Possibilitando uma maior proximidade com a realidade que se deseja conhecer, a pesquisa científica compreende um processo permanente, no qual o pesquisador deve estar em constante evolução e atualização devido as novas teorias e estudos que continuamente surgem. A pesquisa científica então nasce como consequência de um trabalho minucioso tendo como finalidade solucionar um problema, sendo assim referido com o objetivo de coleta e interpretação dos fatos (GERHARDT; SILVEIRA, 2009).

Quanto tipologia da pesquisa da presente monografia, esta tem caráter bibliográfico, que segundo Lakatos e Marconi (1992), a pesquisa bibliográfica consiste no levantamento de bibliografias já publicadas, seja em forma de livro, revistas ou publicações avulsas, que possui como fim permitir que o pesquisador entre em contato com aquilo que já foi escrito sobre seu assunto ou tema. Especificamente, a pesquisa apresenta-se como uma revisão integrativa, a qual tem como objetivo reunir e resumir os resultados de pesquisas, sejam elas experimentais ou quase-experimentais, acerca do tema ou questão delimitada, de modo sistemático e ordenado, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do objeto de pesquisa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2010).

Ademais, somando a capacidade de sintetizar o estado do saber de uma determinada temática, a revisão integrativa possibilita indicar lacunas do conhecimento que necessitam ser preenchidas mediante a realização de mais e novos estudos que contemplem o assunto abordado. Os estudos desenvolvidos a partir da revisão integrativa, onde os dados, conceitos, práticas e recomendações presentes na matéria-prima teórica incluída na revisão, conduzem a uma diminuta incerteza, permitem que generalizações sejam feitas de maneira precisa e facilitam tomadas de decisão (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2010).

No processo de elaboração da revisão integrativa, embora que seja definido de maneira consistente na literatura, os passos para a construção de tal têm distinções quanto suas subdivisões e conceituações entre diferentes autores. Todavia, de forma resumida na construção de uma revisão do tipo integrativa seis etapas (Figura 2) precisam ser adotadas (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2010).

Figura 2 – Etapas de elaboração da revisão integrativa.



Fonte: MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2010.

3.2 LOCAL DE PESQUISA

O local onde a pesquisa será desenvolvida consiste em bases de dados eletrônicas acessadas via *World Wide Web*, a saber as bases incluirão: PubMed, SciELO, LILACS, BVS e MedLine.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população da pesquisa compreende todos os artigos científicos encontrados a partir de uma varredura nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO, LILACS, BVS e MedLine, que apresentam no título, resumo ou entre as palavras-chaves, os descritores previamente definidos e conjugados com os operadores lógicos booleanos pertinentes. Os descritores que foram usados na pesquisa consistem em palavras-chaves em língua portuguesa, inglesa e espanhola, que são: plantas medicinais, medicinal plants, plantas medicinales; hipolipemiantes, hypolipidemics, hipolipemiantes; hipoglicemiantes, hypoglycemic agents, hipoglucemiantes; os quais encontram-se registrados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e devidamente associados com os operadores lógicos booleanos “AND” e “E”, delimitando a forma de busca.

Logo após a varredura nas bases de dados eletrônicas, a amostra foi composta dos artigos que atendem aos critérios de inclusão e não apresentaram qualquer quesito de exclusão, ambos predefinidos conforme o protocolo de pesquisa. Os critérios de inclusão empregados

são: textos disponibilizados na íntegra, período de publicação de 2016 a 2020 e textos escritos em português, espanhol e inglês. Já os quesitos de exclusão usados, incluem: publicações disponíveis somente na forma de resumo, publicações que se encontram repetidas em duas ou mais bases de dados, publicações na forma de editoriais e reflexão teórica.

3.4 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

3.4.1 Questão norteadora

Partindo do interesse envolvendo a problemática das doenças crônicas, especialmente o diabetes *mellitus* e as dislipidemias, e nas potencialidades terapêuticas das plantas medicinais, o tema delimitado foi problematizado e originou a seguinte questão norteadora: Quais plantas medicinais, descritas na literatura, apresentam atividade hipoglicemiante e hipolipidêmicas?

3.4.2 Palavras-chaves e descritores

Com base na pergunta norteadora formulada, as palavras-chaves para a pesquisa foram definidas e consultadas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), as quais encontravam-se devidamente registradas, sendo válidas para uso na pesquisa.

3.4.3 Busca na literatura

Elaborada a questão norteadora de pesquisa e consultados os descritores no DeCS, foi realizada uma busca na literatura, disponível nas bases de dados eletrônicas, acerca das plantas medicinais que apresentam atividade hipoglicemiantes e hipolipidêmicas, lançando mão dos descritores mencionados no item 3.3, bem como os operadores lógicos booleanos elegidos.

3.4.4 Seleção dos artigos

A eleição/seleção dos materiais bibliográficos, ocorreu por meio de uma triagem prévia dos artigos pré-selecionados, seguida do procedimento de inclusão e exclusão em conformidade com os critérios descritos no item 3.3.

3.4.5 Extração e síntese de dados

Após selecionar os trabalhos científicos conforme aplicados os descritores de pesquisa nas bases de dados, mediante os quesitos para incluí-los, a análise destes, no que diz respeito ao delineamento de pesquisa, foi realizada de maneira descritiva, viabilizando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de coligir o conhecimento acerca do tema explorado na revisão.

3.4.6 Apresentação de resultados

Mediante a síntese do conhecimento produzida pela revisão integrativa da literatura, foram apresentados os principais objetivos e resultados dos estudos, a partir de um quadro-síntese, contendo também os respectivos autores dos trabalhos e o ano de publicação de cada um.

3.5 ASPÉCTOS ÉTICOS E LEGAIS

Uma vez que se trata de um estudo de revisão integrativa da literatura, o trabalho não será submetido a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

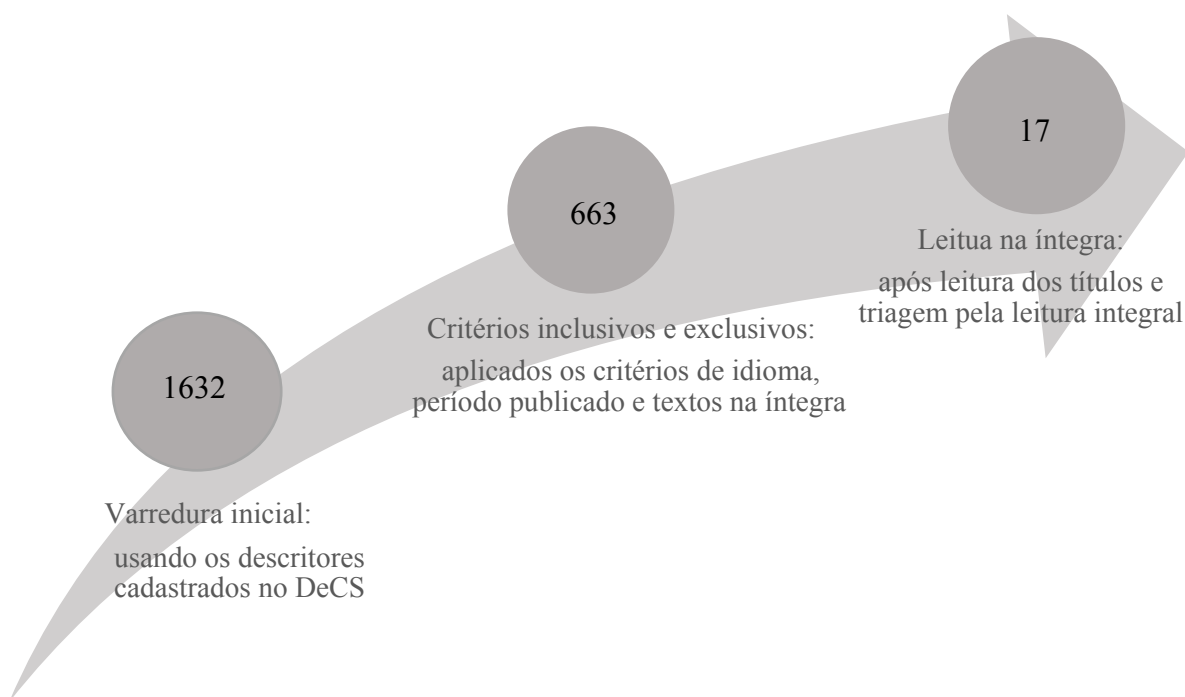
3.5.1 Riscos e benefícios

Por tratar-se de um estudo bibliográfico, do tipo revisão integrativa, os riscos ao realizar a pesquisa perpassam pela inclusão de artigos não submetidos a revisão por pares, bem como não validados e pertencentes a periódicos de baixo conceito para a área. Quanto aos benefícios, a realização do trabalho contribui para organização, sistematização e acesso facilitado sobre o tema delimitado.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Mediante o emprego dos descritores, devidamente cadastrados no DeCS e previamente definidos, conjugados aos operadores lógicos booleanos, a varredura dos artigos nas bases de dados eletrônicas pré-estabelecidas (PubMed, SciELO, LILACS, BVS e MedLine) culminou com um montante de 1632 artigos científicos em formato digital. Aplicando os critérios inclusivos e exclusivos segundo o protocolo de pesquisa obteve-se 663 publicações das quais após a leitura dos títulos, por não tratarem restritamente do tema, foram rejeitadas 614 (69 revisões; 119 tratavam apenas de hiperglicemia; 56 apenas hiperlipidemia; 376 não apresentavam os descritores no título; e 4 editoriais). Foram selecionados 39 trabalhos para a leitura na íntegra, bem como, análise da metodologia e resultados, depois da leitura integral dos artigos foram removidos 22 por apresentarem procedimentos metodológicos incompletos quanto a mensuração dos níveis glicêmicos e do perfil lipídico. Ao final, um total de 17 artigos forma incluídos aos resultados deste trabalho de revisão e discutidas seus achados científicos descritos.

Figura 3 – Fluxograma da triagem dos artigos.



Fonte: autoria própria, 2020.

Posteriormente a varredura inicial, aplicados os critérios inclusivos e a leitura integral dos artigos que atendiam a todos os requisitos pré-estabelecidos, os 17 estudos obtidos, todos em língua inglesa, bem como, de caráter experimental com modelos animais, tratavam

específica e diretamente das espécies vegetais que apresentavam em seus extratos propriedades hipoglicemiantes e hipolipidêmicas. Os principais objetivos e resultados de cada artigo incluso apresentam-se de maneira sintética a seguir (Quadro 2).

Quadro 2 – Quadro-síntese dos artigos inclusos na pesquisa com respectivos autores, ano publicado, objetivo e resultados.

Autores	Ano e título	Objetivo	Resultados
ABRAHAM, B. F. et al.	(2017) Antidiabetic and antidyslipidemic activities of the aqueous extract of <i>Cochlospermum planchonii</i> leaves in streptozotocin-induced diabetics rats	Avaliar as propriedades antidiabéticas e antidislipidêmicas do extrato aquoso da <i>Cochlospermum planchonii</i> em ratos albinos adultos induzidos ao diabetes por estreptozotocia (STZ).	Nos grupos de animais tratados com o extrato aquoso de <i>Cochlospermum planchonii</i> , o efeito redutivo nos níveis glicêmicos chegou a 74,52% após 21 dias de tratamento e o perfil lipídico apresentou discreta alteração.
HAMMESO, W. W. et al.	(2019) Antidiabetic and antihyperlipidemic activities of the leaf latex extract of <i>Aloe megalacantha</i> Baker (Aloaceae) in streptozotocin-induced diabetic model	Investigar as propriedades antidiabética e antihyperlipidêmica do extrato do látex da <i>Aloe megalacantha</i> em modelos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ).	As análises bioquímicas do nível sérico de glicose dos modelos animais tratados com o extrato do látex da <i>Aloe megalacantha</i> ao decorrer de 14 dias demonstrou redução de 23,18% nos grupos que receberam as maiores concentrações e o perfil lipídico teve diminuição significativa do colesterol total (CT), bem como, aumento da <i>high density lipoprotein</i> (HDL).

<p>TAGHIZADEH, M. et al.</p>	<p>(2016) Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanol extract of <i>Rosa canina L.</i> fruit on diabetic rats: an experimental study with histopathological evaluations</p>	<p>Avaliar a atividade antihiperlicêmica e antihiperlipidêmica do extrato etanólico do fruto da <i>Rosa canina L.</i> em ratos induzidos ao diabetes por estreptozotocia (STZ).</p>	<p>O efeito do extrato etanólico do fruto da <i>Rosa canina L.</i> nos níveis séricos de glicose representou uma minimização aproximada de 50% no analito e no perfil lipídico, os valores de triacilglicerídeos foram diminutos com uso do extrato, entretanto os demais parâmetros do perfil lipídico não se alteraram significativamente.</p>
<p>EMORDI, J. E. et al.</p>	<p>(2016) Antidiabetic and hypolipidemic activities of hydroethanolic root extract of <i>Uvaria chamae</i> in streptozotocin induced diabetic albino rats</p>	<p>Avaliar as atividades antidiabéticas e hipolipidêmica do extrato hidroetanólico da raiz da <i>Uvaria chamae</i> em ratos induzidos ao diabetes por estreptozotocia (STZ).</p>	<p>Ao final do 8º dia de experimento os ratos tratados com o extrato hidroalcoólico da raiz da <i>Uvaria chamae</i> apresentaram, em comparação com o grupo controle, redução da glicose de 85,88% no extrato mais concentrado e no perfil lipídico o colesterol, bem como, a <i>low density lipoprotein</i> (LDL) foram reduzidos significativamente (cerca de 53%), já o HDL não sofreu aumento significativo.</p>
<p>KRISHNASAMY, G. et al.</p>	<p>(2015) Antidiabetic, antihyperlipidaemic, and antioxidante activity of <i>Syzygium densiflorum</i> fruits in</p>	<p>Avaliar as propriedades antidiabéticas, antilipidêmicas e antioxidantes de <i>S. densiflorum</i> em ratos diabéticos induzidos</p>	<p>Realizado o experimento com os grupos de modelos animais o extrato etanólico dos frutos da <i>S. densiflorum</i></p>

	streptozotocin and nicotinamide-induced diabetic rats	por estreptozotocina (STZ) e nicotinamida (NA).	apresentou significativo efeito redutor dos níveis séricos de glicose, em um comparativo com o grupo controle diabético, a efeito representou cerca de 48 %. Já no perfil lipídico do grupo experimental os valores triglicéridos, LDL e colesterol foram reduzidos, já o HDL também apresentou aumento significativo.
LIU, Y. et al.	(2018) Antidiabetic effect of <i>Cyclocarya paliurus</i> leaves depends on the contents of antihyperglycemic flavonoids and antihyperlipidemic triterpenoids	Avaliar os efeitos antidiabéticos e antihiperlipidêmicos dos extratos alcoólico e aquoso das folhas de <i>Cyclocarya paliurus</i> em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ).	Após os 28 de tratamento com os extratos alcoólico e aquoso das folhas de <i>Cyclocarya paliurus</i> apresentaram significativos, mas distintos resultados, o extrato aquoso demonstrou maior efetividade na diminuição da glicemia (cerca de 45%). Já o extrato alcoólico demonstrou maior efetividade para diminuir os parâmetros do perfil lipídico.
KHATUNE, N. A. et al.	(2016) Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant properties of ethanol extract of <i>Grewia asiatica</i> Linn. bark in	Avaliar os efeitos antidiabético, hipolipidêmico e antioxidante do extrato etanólico da casca do caule de <i>G. asiatica</i> (GAE) em ratos diabéticos induzidos por aloxana após 15	Após a administração oral do extrato etanólico <i>Grewia asiatica</i> Linn a concentração sanguínea, administrada dose mais concentrada do extrato, de glicose

	alloxaninduced diabetic rats	dias de administração oral.	reduziu aproximadamente 40% em relação ao grupo controle diabético. Já o perfil lipídico foi alterado, sobretudo, quanto ao colesterol total e triglicerídeos, em 25% e 34%, respectivamente.
WEN, W. et al.	(2019) Antidiabetic, anti-hyperlipidemic, antioxidant and anti-inflammatory activities of <i>Annona reticulata</i> L. ethanolic extract in streptozotocin-induced diabetic rats	O estudo tem finalidade de determinar as ações antidiabéticas, anti-hiperlipidêmica, antioxidante e antiinflamatória do extrato etanólico da semente de <i>A. reticulata</i> em ratos diabéticos.	Após 42 dias de administração dos extratos etanólicos da semente de <i>A. reticulata</i> , nas dosagens de 50 e 100 mg/kg para os ratos diabéticos induzidos, os níveis da glicemia chegaram próximos a normalidade do grupo controle não diabético. Já os marcadores do perfil lipídico diminuíram significativamente os valores de colesterol total e LDL, bem como, ocorreu o aumento do HDL.
ZHANG, Y. et al.	(2015) Anti-diabetic, antioxidant and anti-hyperlipidemic activities of corn silk flavonoids in diabetic mice induced by STZ	Avaliar as atividades antidiabética, antioxidante e anti-hiperlipidêmica dos flavonóides da seda do milho em um modelo de camundongo diabético induzido por STZ para identificar uma possível fonte natural de terapia para o DM.	Após o sexto dia de tratamento dos grupos de ratos diabéticos, induzidos por STZ, com o extrato etanólico da seda do milho os níveis séricos de glicose, em um comparativo com o grupo controle diabético, reduziram em cerca de 27, 34%. Já os marcadores do perfil lipídico, por sua

			vez, LDL, colesterol total e triglicerídeo diminuíram em 28%.
AHANGARPOUR, A. et al.	(2016) Antidiabetic, hypolipidemic and hepatoprotective effects of <i>Arctium lappa</i> root's hydro-alcoholic extract on nicotinamide-streptozotocin induced type 2 model of diabetes in male mice	Avaliar os potenciais antidiabético, hipolipidêmico e hepatoprotetor do extrato da raiz de <i>A. lappa</i> em modelo de diabetes tipo 2 induzido por nicotinamida-streptozotocina (NA-STZ) em camundongos machos.	Os grupos experimentais diabéticos tratados com os extratos hidroalcoólicos da raiz de <i>A. lappa</i> no 28º dia sequencial de tratamento resultou em um efeito notável de redução dos níveis de glicemia de aproximadamente 37%. Já nos níveis do perfil lipídico o colesterol total e LDL ocorreu uma significativa diminuição, respectivamente, 21 e 18%.
AGHAJANYAN, A. et al.	(2017) Anti-hyperglycemic and anti hyperlipidemic activity of hydroponic <i>Stevia rebaudiana</i> aqueous extract in hyperglycemia induced by immobilization stress in rabbits	Avaliar propriedades bioquímicas anti-hiper-glicêmicas e anti-hiperlipidêmicas do extrato aquoso de <i>Stevia rebaudiana</i> na hiper-glicemia induzida por estresse de imobilização em coelhos após 15 dias de tratamento oral.	Os efeitos observados nos grupos experimentais diabéticos após 15 dias de tratamento com o extrato aquoso de <i>Stevia rebaudiana</i> representou uma minimização de aproximadamente 47,0% na glicemia em jejum. Já os marcadores bioquímicos do perfil lipídico, colesterol total e LDL, apresentaram significativos resultados com queda de 66 e 92%, respectivamente. O

			HDL aumento cerca de 78%.
BANDA, M. et al.	(2018) Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of aqueous extracts of <i>Lansea edulis</i> in diabetic rats induced by alloxan	Realizar a triagem fitoquímica de extratos aquosos de <i>L. edulis</i> e determinar se <i>L. edulis</i> possui propriedades anti-hiperglicêmicas e anti-hiperlipidêmicas ou não.	A partir da triagem fitoquímica do extrato aquoso das folhas de <i>L. edulis</i> constatada a presença de taninos, flavonóides, saponinas, esteroides e alcaloides. Quanto a atividade anti-hiperglicêmica após o 14º de administração do extrato de maior dose 500 mg/kg promoveu uma redução de 52,6% da glicemia em jejum. Já os marcadores do perfil lipídico o colesterol total e LDL reduziram em cerca de 23 e 25%.
MOODLEY, K. et al.	(2015) Antioxidant, antidiabetic and hypolipidemic effects of <i>Tulbaghia violacea</i> Harv. (wild garlic) rhizome methanolic extract in a diabetic rat model	Examinar os efeitos do extrato metanólico de <i>T. violacea</i> na glicose sanguínea, lipídios séricos e estado antioxidante em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina.	Os efeitos do extrato metanólico de <i>T. violacea</i> nos níveis séricos de glicose ao final da 7ª semana de experimento na dose de maior concentração culminou em recuou de cerca de 48%. Já no perfil lipídico ocorreu redução dos níveis de colesterol total e LDL, respectivamente, de 19% e 12%. O HDL teve aumento não significativo no estudo.

<p>JUNIOR, I. I. da S. et al.</p>	<p>(2017) <i>Morus nigra</i> brazilian attenuated hyperglycemia, dyslipidemia, and pro-oxidant status in alloxan-induced diabetic rats</p>	<p>Avaliar o efeito <i>in vivo</i> do extrato etanólico das folhas de <i>Morus nigra</i> de forma aguda na hiperglicemia, perfil lipídico e estresse oxidativo em ratos diabéticos induzidos por aloxana.</p>	<p>Com a administração oral do extrato etanólico das folhas de <i>Morus nigra</i> para o grupo experimental de ratos diabéticos ocorreu uma redução de 33% nos níveis de glicemia, após 15 dias de tratamento, comparando com o grupo controle diabético. Quanto ao perfil lipídico a maior dose do extrato promoveu uma diminuição de 80% colesterol total, triglicerídeos em 20% e aumentou o HDL em 15%.</p>
<p>RAHIMI-MADISEH, M. et al.</p>	<p>(2017) Effect of hydroalcoholic <i>Allium ampeloprasum</i> extract on oxidative stress, diabetes mellitus and dyslipidemia in alloxan-induced diabetic rats</p>	<p>Investigar o efeito do extrato de <i>A. ampeloprasum</i> no perfil de açúcares e lipídeos e estresse oxidativo em ratos com aloxan-diabetes induzida.</p>	<p>Administração do extrato hidroalcoólico de <i>A. ampeloprasum</i> para o grupo experimental diabético foi efetivo na redução dos níveis séricos de glicose com um percentual de 18% em comparação com o controle diabético. Quanto ao perfil lipídico o triglicerídeo reduziu em 26%, colesterol total 25%, mas os valores de HDL e LDL não tiveram alterações significativas.</p>
	<p>(2017) Effects of hydroalcoholic</p>	<p>Investigar a atividade hipolipidêmica, o mecanismo de efeito</p>	<p>Após a administração oral do extrato hidroalcoólico de</p>

AHANGARPOUR, A. et al.	extract of <i>Rhus coriaria</i> seed on glucose and insulin related biomarkers, lipid profile, and hepatic enzymes in nicotinamide-streptozotocin-induced type II diabetic male mice	antidiabético das sementes de <i>R. coriaria</i> e também o efeito desta planta sobre as enzimas hepáticas em camundongos diabéticos tipo 2 induzida por nicotinamida-estreptozotocina (NA-STZ).	sementes de <i>R. coriaria</i> o nível de glicose sanguínea dos camundongos tratados diminuiu cerca de 60% em comparação com o grupo controle diabético. Quanto ao perfil lipídico o colesterol total, triglicerídeo, LDL diminuíram, respectivamente, em 44%, 26% e 53%.
EBAID, H. et al.	(2019) Efficacy of a methanolic extract of <i>Adansonia digitata</i> leaf in alleviating hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress of diabetic rats	Investigar a eficácia do extrato da folha de <i>Adansonia digitata</i> na hiperglicemia induzida por STZ, hiperlipidemia e estresse oxidativo em ratos albinos.	O tratamento do grupo experimental de ratos diabéticos com o extrato metanólico de <i>Adansonia digitata</i> levou a uma redução significativa dos níveis séricos de glicose em comparação com o grupo controle diabético com 34% na sexta semana. Quanto ao perfil lipídico, os ratos tratados com o extrato, em comparação ao controle diabético, tiveram uma redução no colesterol total, triglicerídeos e LDL, de 50%, 34% e 40%. O HDL não sofreu alteração significativa.

Fonte: autoria própria, 2020.

Com a análise dos artigos selecionados na íntegra observou-se os metabólitos secundários, aqueles responsáveis pelas propriedades farmacológicas das plantas medicinais, que mediante as triagens fitoquímicas por metodologias padronizadas apresentam uma maior

frequência nos resultados dos estudos. A seguir (Tabela 1) descreve-se os metabólitos secundários presentes nos artigos inclusos no trabalho.

Tabela 1 – Metabólitos secundários detectados após a triagem fitoquímica.

Metabólitos secundários	Resultado fitoquímico
Flavonóides	+
Alcalóides	+
Saponinas	+
Taninos	+
Terpenóides	+
Esteróides	-
Antraquinonas	-

Fonte: autoria própria, 2020.

Partindo da leitura e análise científica dos artigos inclusos neste trabalho de revisão integrativa da literatura, foi observada uma constância dos objetivos e da metodologia empregada para avaliar as atividades hipoglicemiantes e hipolipidêmicas das plantas medicinais, os resultados foram apresentados de maneira clara e verificados estatisticamente a fim de comprovar a eficiência em modelos animais dos extratos vegetais elaborados e administrados em cada experimento conduzido.

Realizando experimentos com ratos albinos induzidos ao diabetes por estreptozotocina (STZ), Abraham et al. (2017); Taghizadeh et al. (2016); Ahangarpour et al. (2017); Banda et al. (2018); Emordi et al. (2016); Moodley et al. (2015); Krishnasamy et al. (2015); Liu et al. (2015); obtiveram resultados que demonstraram reduções significativas nos níveis de glicemia dos grupos experimentais em comparação com os grupos controles diabéticos, com valores percentuais que excediam 45%, evidenciando a eficiência dos extratos vegetais como agentes hipoglicemiantes e abrindo novas perspectivas para explorar as espécies estudadas como possíveis novas fontes de drogas antidiabéticas, com provável mecanismo farmacológico relacionado a diminuição da produção hepática de glicose.

Quanto a maior eficiência no controle dos marcadores do perfil lipídico nos modelos animais, Emordi et al. (2016); Ebaid et al. (2019); Ahangarpour et al. (2017); Junior et al. (2017); Aghajanyan et al. (2017); Khatune et al. (2016); apresentaram em seus resultados

experimentais reduções de colesterol total, triglicerídeos e LDL no intervalo de 25 a 92%, mostrando uma eficácia contundente, sobretudo no estudo de Aghajanyan et al. (2017), do potencial hipolipidêmico das plantas medicinais. Os promissores resultados dos extratos vegetais na diminuição dos triglicerídeos, colesterol total e LDL nos modelos animais, exceto no experimento de Aghajanyan et al. (2017), não foram acompanhados do aumento do HDL, importante lipoproteína no processo de transporte reverso dos lipídios conduzindo-os até o fígado.

Rahimi-madiseh et al. (2017); Ahangarpour et al. (2016); Zhang et al. (2015); Hammesso et al. (2019); em seus experimentos desenvolvidos com os modelos animais induzidos ao diabetes por estreptozotocina, nicotinamida e/ou aloxana, extratos vegetais produzidos e administrados como agentes terapêuticos experimentais obtiveram resultados não significativos ou mesmo com eficiência similar as drogas sintéticas padrões para tratamento do diabetes e das dislipidemias. Tais resultados possibilitam questionar os conhecimentos etnofarmacológicos das comunidades pesquisadas como ponto de partida para as pesquisas, bem como, permite inferir a necessidade de uma reavaliação metodológica quanto à produção dos extratos (solventes e métodos), forma de administração, qualidade analítica dos reagentes entre outros aspectos que podem interferir na qualidade do estudo e conseqüentemente em seus resultados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a elaboração do presente estudo de revisão integrativa da literatura foi possível conhecer a eficiência terapêutica de algumas espécies de plantas medicinais para controle da hiperglicemia e dos distúrbios do perfil lipídico. Vale ressaltar que os artigos que compõe resultados desta pesquisa têm caráter experimental em modelos animais induzidos ao diabetes, seguindo um desenho de estudo com grupos-controles saudáveis e doentes, trazendo um respaldo científico maior para os dados apresentados.

A importância deste trabalho revela-se no potencial farmacológico apresentado pela maioria das espécies abordadas nos artigos selecionados com efetivos resultados hipoglicemiantes e hipolipidêmicos, ampliando as perspectivas de pesquisa para descoberta de novos princípios ativos que aumentem o “arsenal” terapêutico para o combate do diabetes e das dislipidemias. Ademais, os achados após a varredura criteriosa da literatura corroboram ainda mais as potencialidades terapêuticas das espécies vegetais discutidas no referencial teórico, bem como, em uma extensa parcela dos escritos científicos da área da saúde.

É pertinente pontuar ainda a ressalva da necessidade de aprofundar e levar ao nível da pesquisa com modelos humanos, as experimentações das atividades hipoglicemiantes e hipolipidêmicas para ratificar os resultados obtidos com os modelos animais, considerando os fatores ambientais e também a complexidade do organismo humano. Outrossim, o pequeno número de estudos abordando espécies nativas do território brasileiro, tendo em vista a ampla biodiversidade, nesta perspectiva do potencial hipoglicemiante e hipolipidêmico enfatizando primordialidade de realizar estudos etnofarmacológico, teóricos e, sobretudo, experimentais.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, B. F.; OLAREWAJU, S. A.; RONKE, A. et al. Antidiabetic and antidyslipidemic activities of the aqueous extract of *Cochlospermum planchonii* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. **Iran J. Med. Sci.**, v. 42, n. 6, p. 553-560, 2017.

AHANGARPOUR, A.; HEIDARI, H.; OROOJAN, A. A. et al. Antidiabetic, hypolipidemic and hepatoprotective effects of *Arctium lappa* root's hydro-alcoholic extract on nicotinamide-streptozotocin induced type 2 model of diabetes in male mice. **Avicenna J. Phytomed**, v. 7, n. 2, 2017.

AHANGARPOUR, A.; HEIDARI, H.; JUNGHANI, M. S. et al. Effects of hydroalcoholic extract of *Rhus coriaria* seed on glucose and insulin related biomarkers, lipid profile, and hepatic enzymes in nicotinamide-streptozotocin-induced type II diabetic male mice. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 5, p. 416-424, 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2018. **Diabete Care**, v. 41, supl. 1, p. 13-27, 2018.

ALMEIDA, V. L. de; LEITÃO, A.; REINA, L. del C. B. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

AGHAJANYAN, A.; MOVSISYAN, Z.; TRCHOUNIAN, A. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of hydroponic *Stevia rebaudiana* aqueous extract in hyperglycemia induced by immobilization stress in rabbits. **Bio. Med. Research International**, 2017.

BANDA, M.; NYIRENDA, J.; MUZANDU, K. et al. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of aqueous extracts of *Lannea edulis* in diabetic rats induced by alloxan. **Front. Endocrinol.**, v. 9, art. 1099, 2018.

BAUMAN, C. D.; BAUMAN, J. M.; MOURÃO, D. M. et al. Prevalência de dislipidemias em adolescentes da rede de ensino pública. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 73, n. 3, 2020.

CALLIARI, S. S.; GRANDO, L. G.; BERTOL, C. D. et al. Dislipidemias em crianças e adolescentes do município de Marau-RS. **Cad. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 368-373, 2019.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 2, p. 179-189, 2000.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JR., J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: Desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, supl. 1, p. 98-106, 2008.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, p. 3670-3695, 2013.

CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.

CHIQUETE, E.; NUÑO, P. G.; PANDURO, A. C. et al. Perspectiva histórica de la diabetes mellitus. Comprendiendo la enfermedad. **Investigación em Salud**, v. 3, n. 99, p. 5-10, mar. 2001.

EBAID, H.; BASHANDY, S. A. E.; ALHAZZA, I. M. et al. Efficacy of a methanolic extract of *Adansonia digitata* leaf in alleviating hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative Stress of diabetic rats. **Bio. Med. Research International**, 2019.

EMORDI, J. E.; AGBAJE, E. O.; OREAGBA, I. A. et al. Antidiabetic and hypolipidemic activities of hydroethanolic root extract of *Uvaria chamae* in streptozotocin induced diabetic albino rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 468, 2016.

FERREIRA, L. T.; SAVIOLLI, I. H.; VALENTI, V. E. et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182-188, set./dez. 2011.

ERENCE, B. A.; GINSBERG, H. N.; GRAHAM, I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. **European Heart Journal**, v. 38, p. 2459-2472, 2017.

FIGENBAUM, M.; HUTZ, M. H. Farmacogenética de fármacos hipolipemiantes. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 4, p. 543-553, out./dez. 2006.

FIRMO, W. da C. A.; MENEZES, V. de J. M. de; PASSOS, C. E. de C. et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Cad. Pesq.**, São Luís, v. 18, n. especial, dez. 2011.

FITZGERALD, M.; HEINRICH, M.; BOOKER, A. Medicinal plants analysis: A historical and regional discussion of emergent complex techniques. **Front. Pharmacol.**, v. 10, n. 1480, jan. 2020.

FURTADO, R. G.; NUNES, C. G. de O.; RASSI JR., L. et al. Placa de aterosclerose em aorta: revisão sobre aterogênese, formação de placa, significado clínico, métodos de imagem e tratamento. **Rev. Bras. Ecocardiogr. Imagem Cardiovasc.**, v. 22, n. 2, p. 27-39, 2009.

GAUTRET, P.; LAGIER, J. C.; PAROLA, P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 2020.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L. et al. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 446, n. 1, fev. 2002.

GUELHO, D.; PAIVA, I.; CARVALHEIRO, M. Diabetes mellitus – um continuum fisiopatológico. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 8, n. 1, p. 44-49, 2013.

HE, L.; ZHANG, Y.; RU, D. et al. Serum iron levels are negatively correlated with serum triglycerides levels in females university students. **Annals of Palliative Medicine**, v. 9, n. 2, 414-419, 2020.

JARADAT, N.; ZAID, A. N. Herbal remedies used for treatment of infertility in males and females by traditional healers in the rural areas of the West Bank/Palestine. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, n. 194, p. 1-12, 2019.

JORGE, P. A. R.; ALMEIDA, E. A. de; OZAKI, M. R. et al. Efeitos da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina sobre a função endotelial, a peroxidação lipídica e a aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. 4, abr. 2005.

JUNIOR, I. I. da S.; BARBOSA, H. de M.; CARVALHO, D. C. R. et al. Brazilian *Morus nigra* attenuated hyperglycemia, dyslipidemia, and prooxidant status in alloxan-induced diabetic rats. **The Scientific World Journal**, 2017.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. de A. **Metodologia do trabalho científico**. 4 ed. São Paulo: Editora Atlas, 1992.

LOPES, V. P.; SANTOS JR., M. C. dos; SANTOS JR., A. de F. et al. Farmacologia do diabetes mellitus tipo 2: antidiabéticos orais, insulina e inovações terapêuticas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 9, n. 3, p. 69-90, 2012.

MACEDO, W. de L. R. Uso da fitoterapia no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis: revisão integrativa. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 1, n. 3, p. 36-43, 2019.

MOODLEY, K.; JOSEPH, K.; NAIDOO, Y. et al. Antioxidant, antidiabetic and hypolipidemic effects of *Tulbaghia violacea* Harv. (wild garlic) rhizome methanolic extract in a diabetic rat model. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, art. 408, 2015.

NEGRI, G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, abr./jun., 2005.

OGURTSOVA, K.; ROCHA FERNANDES, J. D. da; HUANG, Y. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 128, p. 40-50, 2017.

OLIVEIRA, B. de A.; FRANÇA, E. dos S.; SOUZA, V. G. et al. Vetores virais para uso em terapia gênica. **Rev. Pan-Amaz. Saúde**, v. 9, n. 2, p. 55-64, 2018.

OLIVEIRA, L. B. de; CARVALHO, I. B. de; ESCÓRCIO-DOURADO, C. S. de M. et al. Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados. **J. Health Biol. Sci.**, v. 5, n. 4, p. 320-325, 2017.

RIBEIRO, M. E. B.; LIBERATORE JR., R. D. R.; CUSTODIO, R. et al. Insulinoterapia contínua versus múltiplas injeções de insulina no tratamento da diabetes tipo 1: um estudo longitudinal. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 1, p. 86-90, 2016.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. et al. **Patologia: bases patológicas da doença**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

RAHIMI-MADISEH, M.; HEIDARIAN, E.; KHEIRIF, S. et al. Effect of hydroalcoholic *Allium ampeloprasum* extract on oxidative stress, diabetes mellitus and dyslipidemia in alloxan-induced diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 86, p. 363-367, 2017.

SANTOMAURO JR., A. C.; UGOLINI, M. R.; SANTOMAURO, A. T. et al. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n. 1, 2008.

SCHULZ, I. Tratamento das dislipidemias – como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemínicos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 2, abr. 2006.

SILVA, F. A.; BIZERRA, A. M. C.; FERNANDES, P. R. D. Testes fitoquímicos em extratos orgânicos de *Bixa orellana L* (urucum). **Holos**, ano 34, v. 02, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arq. Bras. de Cardiologia**, v. 109, n. 2, supl. 1, ago. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, 2010.

VEIGA JR., V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

HAMMESO, W. W.; EMIRU, Y. K.; GETAHUN, K. A. et al. Antidiabetic and antihyperlipidemic activities of the leaf latex extract of *Aloe megalacantha baker (Aloaceae)* in streptozotocin-induced diabetic model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2019.

TAGHIZADEH, M.; RASHIDI, A. A.; TAHERIAN, A. A. et al. Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanol extract of *Rosa canina L.* fruit on diabetic rats: an experimental study with histopathological evaluations. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 21, n. 4, 2015.

KRISHNASAMY, G.; MUTHUSAMY, K.; CHELLAPPAN, D. R. et al. Antidiabetic, antihyperlipidemic, and antioxidant activity of *Syzygium densiflorum* fruits in streptozotocin and nicotinamide-induced diabetic rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 9, p. 1716-1726, 2016.

LIU, Y.; CAO, Y.; FANG, S. et al. Antidiabetic effect of *Cyclocarya paliurus* leaves depends on the contents of antihyperglycemic flavonoids and antihyperlipidemic triterpenoids. **Molecules**, v. 23, n. 1042, 2018.

KHATUNE, N. A.; RAHMAN, B. M.; BARMAN, R. K. et al. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant properties of ethanol extract of *Grewia asiatica* Linn. bark in alloxan-induced diabetic rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 295, 2016.

WEN, W.; LIN, Y.; TI, Z. Antidiabetic, anti-hyperlipidemic, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Annona reticulata* L. ethanolic extract in streptozotocin-induced diabetic rats. **Front. Endocrinol.**, v. 10, art. 716, 2019.

ZHANG, Y.; WU, L.; MA, Z. et al. Anti-diabetic, antioxidant and antihyperlipidemic activities of corn silk flavonoids in diabetic mice induced by STZ. **Molecules**, v. 21, n. 7, 2016.