



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DÉBORA VITÓRIA FIRMINO DE LIMA

POTENCIAL ANTIDIABÉTICO DE *Libidibia ferrea*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RECIFE
2024

DÉBORA VITÓRIA FIRMINO DE LIMA

POTENCIAL ANTIDIABÉTICO DE *Libidibia ferrea*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Disciplina de TCC 2 como parte dos requisitos para a conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientadora: Profa. Dra. Rosali Maria Ferreira da Silva

Coorientadora: MSc. Maria Joanellys dos Santos Lima

RECIFE
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Lima, Débora Vitória Firmino de .

Potencial Antidiabético de Libidibia ferrea: Uma Revisão Integrativa /
Débora Vitória Firmino de Lima. - Recife, 2024.

62 p. : il., tab.

Orientador(a): Rosali Maria Ferreira da Silva

Cooorientador(a): Maria Joanellys dos Santos Lima

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências, apêndices.

1. Atividade Antihiperglicemiante . 2. Diabetes mellitus tipo 2. 3.
Fitoterápicos. 4. Libidibia ferrea. 5. Taninos. I. Silva, Rosali Maria Ferreira
da. (Orientação). II. Lima, Maria Joanellys dos Santos . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 14/03/2024.

BANCA EXAMINADORA

Rosali Maria Ferreira da Silva

Profa. Dra. Rosali Maria Ferreira da Silva
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Lidiany da Paixao Siqueira

Profa. Dra. Lidiany da Paixão Siqueira
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Maria Jose Cristiane Da Silva

Ma. Maria José Cristiane da Silva
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Kaio Henrique de Freitas
(Suplente)

Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

Dedico este trabalho a Deus, que me permitiu viver esse sonho de me formar em uma Universidade Federal e que sempre esteve ao meu lado diante de todas as dificuldades e alegrias.

Aos meus pais, que deram tudo de si para que eu pudesse realizar meu sonho. Obrigada por tudo! Vocês foram muito importantes para que eu trilhasse esse caminho e chegasse onde estou.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que sempre esteve ao meu lado e me ajudou em todos os momentos bons e ruins durante essa graduação. Obrigada por ouvir minhas orações, pelo cuidado, consolo e força, sem você nada disso seria possível.

Aos meus pais, Rosimere e Firmino, que constantemente me incentivaram e fizeram de tudo para que eu estivesse aqui hoje, essa conquista é nossa! Obrigada por todo empenho, dedicação e amor para que eu construísse meu futuro. Mãe, a senhora é uma guerreira, a sua força me impulsiona a seguir sempre em busca dos meus sonhos e nunca desistir. Você é um exemplo para mim como pessoa e profissional. Obrigada pelo seu cuidado, carinho, paciência, por me ouvir, me acalmar, a nossa parceria é sem igual. Pai, o senhor é grande homem e profissional, sua paixão pela área da saúde também me contagiou, seu apoio foi fundamental nessa caminhada. Vocês são os responsáveis por tudo o que eu me tornei, por isso obrigada por estarem sempre aqui por mim, amo vocês!

Também dedico esta conquista às minhas tias, que sempre acreditaram em mim e se orgulham da sobrinha e aos meus avós, Manuel e Antônia, que infelizmente não estão mais aqui entre nós, mas sei que estariam felizes e vibrando por tudo o que foi alcançado. Ao meu namorado, que sempre esteve ao meu lado, obrigada! Obrigada pelos diversos incentivos, pelas aulas, por me ouvir, celebrar cada conquista e estar ali por mim nos momentos felizes e tristes. Você me mostrou que eu conseguiria, te amo!

Agradeço a todos meus amigos da graduação, principalmente Lucas Amauri, Monara, Estevão (as 3 plantinhas e Estevão) e Gabriel Victor, que se fizeram presente durante todos esses anos compartilhando as lutas e alegrias encontradas na graduação. Cada momento estudando na biblioteca, cada seminário apresentado, provas, as nossas risadas e desesperos ficarão guardados na minha memória, saibam que a contribuição de vocês deixou essa jornada mais leve e juntos estamos dando um grande passo na nossa caminhada profissional para irmos atrás dos nossos sonhos.

Por fim, quero agradecer a professora Rosali, que desde o terceiro período me abraçou como sua aluna de iniciação científica e segue até hoje me orientando e

me ajudando a correr atrás dos meus objetivos. Minha gratidão a Joanellys, carinhosamente Joa, que também junto com a professora me ajudou e ensinou muito ao longo desse tempo, além de ser minha coorientadora querida. Ao Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM), meus sinceros agradecimentos por toda ajuda e conhecimento compartilhado, fazer parte deste laboratório é muito especial e gratificante.

RESUMO

Diabetes *mellitus* é uma doença crônica que afeta uma grande parcela da população brasileira, sendo a diabetes *mellitus* tipo 2 a mais prevalente. Embora o tratamento atual vise controlar e manter os níveis glicêmicos, ele pode causar efeitos colaterais indesejados. Diante disso, o uso de fitomedicamentos tem se tornado uma alternativa promissora. *Libidibia ferrea* (jucá) é uma planta medicinal nativa do Brasil e bastante utilizada por possuir vários efeitos terapêuticos, dentre eles, a atividade antidiabética. Assim, diante da necessidade de alternativas para o tratamento desses pacientes, os fitomedicamentos têm ganhado destaque nos últimos anos. Por isso, o objetivo é relatar as evidências científicas do potencial antidiabético de *L. ferrea*. Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura elaborada de acordo com a metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) a partir de publicações indexadas nas bases de dados Pubmed, Periódicos CAPES, *ScienceDirect*, Biblioteca Virtual de saúde e Scopus entre os anos de 2003 a 2024. Para a busca os descritores utilizados foram: “Diabetes *mellitus*”, “*Libidibia ferrea*”, “*Caesalpinia ferrea*”, “*Phytotherapeutic Drugs*” e “*Hypoglycemic agents*” sendo realizadas combinações recorrendo ao operador booleano AND. A busca resultou em 537 publicações e 5 deles foram incluídas na revisão. Todos os artigos selecionados apresentaram resultados positivos da utilização de *L. ferrea* como um agente hipoglicemiante. Os estudos foram diversos, pois usaram diferentes partes da planta, tipos de extratos variados e também um deles analisou um isolado, o que contribui para uma ampla variedade de possibilidades do uso de *L. ferrea* como alternativa terapêutica para a diabetes. Também foi percebido pelos autores que as catequinas, os taninos condensados e hidrolisáveis são os responsáveis pela atividade hipoglicemiante apresentada pela planta, além de também atuar nas complicações diabéticas. Então, mesmo o jucá sendo amplamente utilizado na medicina popular ainda existem poucos estudos que abordem essa temática, porém aqueles encontrados confirmaram que ela pode ser uma possível alternativa terapêutica segura e eficaz para o tratamento da diabetes *mellitus*.

Palavras chaves: Atividade Antihiperglicemiante; Diabetes Mellitus tipo 2; Fitoterápicos; *Libidibia ferrea*; Taninos.

ABSTRACT

Diabetes *mellitus* is a chronic disease that affects a large portion of the Brazilian population, with type 2 diabetes *mellitus* being the most prevalent. Although current treatment aims to control and maintain glycemic levels, it can cause unwanted side effects. Given this, the use of phytomedicines has become a promising alternative. *Libidibia ferrea* (jucá) is a medicinal plant native to Brazil and widely used for having several therapeutic effects, including antidiabetic activity. Thus, given the need for alternatives to treat these patients, phytomedicines have gained prominence in recent years. Therefore, the objective is to report scientific evidence of the antidiabetic potential of *L. ferra*. This work is an integrative review of the literature prepared according to the PRISMA methodology (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) based on publications indexed in the databases *Pubmed*, CAPES Periodicals, *ScienceDirect*, Virtual Health Library and Scopus between the years 2003 to 2024. For the search, the descriptors used were: “Diabetes *mellitus*”, “*Libidibia ferrea*”, “*Caesalpinia ferrea*”, “*Phytotherapeutic Drugs*” and “*Hypoglycemic agents*”, combinations being made using the Boolean operator AND . The search resulted in 537 publications and 5 of them were included in the review. All selected articles presented positive results from the use of *L. ferrea* as a hypoglycemic agent. The studies were diverse, as they used different parts of the plant, different types of extracts and one of them also analyzed an isolate, which contributes to a wide variety of possibilities for using *L. ferrea* as a therapeutic alternative for diabetes. It was also noticed by the authors that catechins, condensed and hydrolyzable tannins are responsible for the hypoglycemic activity presented by the plant, in addition to also acting on diabetic complications. So, even though jucá is widely used in popular medicine, there are still few studies that address this topic, but those found confirmed that it can be a possible safe and effective therapeutic alternative for the treatment of diabetes mellitus.

Keywords: Antihyperglycemic Activity; Type 2 Diabetes Mellitus; Phytotherapeutics; *Libidibia ferrea*; Tannins.

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ACC	Acetil-CoA carboxilase
ADA	Associação Americana de Diabetes
ALT	Alanina aminotransferase
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Aldose redutase
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
DCNT	Doença crônica não transmissível
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
DOI	Digital Object Identifier
DPP-4	Dipeptidil peptidase 4
EA	Ácido elágico
ERK	Quinase regulada por sinal extracelular
FFFB	Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira
GIP	Peptídeo inibidor gástrico
GLP-1	Peptídeo semelhante a glucagon 1
GLUT4	Transportador de glicose 4
GSK3	Glicogênio sintase quinase 3
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HMG CoA redutase	3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase

IDF	Federação Internacional de Diabetes
IR	Receptor de insulina
IRS-1	Receptor de insulina 1
IRS-2	Receptor de insulina 2
MF	Medicamento Fitoterápico
mRNA	RNA mensageiro
PDK	Proteína dependente de quinase
PI3-K	Fosfatidilinositol-3-quinase
PKB/Akt	Proteína quinase B
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PPARγ	Receptores γ ativados por proliferadores de peroxissomos
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTF	Produto Tradicional Fitoterápico
PUBMED	National Library of Medicine
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde
RI	Revisão Integrativa
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SGLT2	Cotransportador de sódio-glicose tipo 2
STZ	Estreptozocina
SUS	Sistema Único de Saúde
TEA	Ácido 2- (2,3,6-trihidroxi-4-carboxifenil) elágico
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Fármacos usados no tratamento da diabetes mellitus tipo 2	23
Quadro 2. Diferenças entre os fitoterápicos de acordo com a RDC nº 26/2014.....	26
Quadro 3. Critérios de inclusão e exclusão usados para seleção e elegibilidade dos estudos.....	29
Tabela 1. Amostra inicial de publicações de acordo com os descritores de busca...	30

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma da classificação Taxonômica da <i>Libidibia ferrea</i>	17
Figura 2. Árvore de <i>Libidibia ferrea</i> plantada em Pesqueira.....	18
Figura 3. Projeções da prevalência global de diabetes nos anos 20-79 faixa etária (milhões).....	21
Figura 4. Normas importantes para registro e notificação de fitoterápicos.....	27
Figura 5. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.....	32
Figura 6. Gráfico da distribuição dos estudos inclusos por países de origem.....	33
Figura 7. Gráfico percentual das partes de <i>Libidibia ferrea</i> utilizadas nos artigos selecionados.....	34
Figura 8. Vias de sinalização da insulina.....	39
Figura 9. Via de sinalização IRS/PI3K/AKT.....	40
Figura 10. Captação de glicose por GLUT4 através da via IRS/PI3K/AKT.....	41

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 OBJETIVOS.....	16
1.1.1 Objetivo Geral.....	16
1.1.2 Objetivos Específicos.....	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 Libidibia ferrea (Mart. ex Tul.) L.P. QUEIROZ.....	17
2.2 A SÍNDROME DIABETES <i>mellitus</i>	19
2.3 DESENVOLVIMENTO DE FITOMEDICAMENTOS.....	25
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	28
3.1 Identificação do tema e Questão norteadora.....	28
3.2 Seleção Bibliográfica.....	28
3.2.1 Estabelecimentos dos critérios de inclusão e exclusão.....	29
3.2.2 Identificação da literatura e Critérios de seleção e elegibilidade.....	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
4.1 Análise do efeito do ácido elágico e seu derivado sobre o acúmulo de sorbitol..	35
4.2 Avaliação do potencial antidiabético baseado no conhecimento popular.....	37
4.3 Mecanismos envolvidos na ação hipoglicemiante apresentada pelo extrato de <i>Libidibia ferrea</i>	38
4.4 Avaliação da ação pancreática e extra pancreática gerada pelo extrato de <i>L. ferrea</i>	43
4.5 Utilização do isolado do jucá como uma alternativa dietética para pacientes diabéticos.....	44
5. CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS.....	47
APÊNDICE A - Identificação dos estudos selecionados para a Revisão Integrativa.....	60

1. INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica que possui origem múltipla, podendo ser causada pela falta de insulina e/ou incapacidade da insulina de exercer seu efeito, levando a uma hiperglicemia. DM é uma das doenças crônicas que mais acomete a população brasileira e diversos tipos, sendo a DM do tipo 2 a mais prevalente entre os brasileiros (Ribeiro *et al.*, 2020, p. 1; Nunes *et al.*, 2023, p. 851). O tratamento dos pacientes com diabetes tem por objetivo o controle e manutenção dos níveis glicêmicos. No entanto, os medicamentos que são utilizados podem causar efeitos colaterais e até mesmo podem levar a outras complicações (Lima, 2019, p. 1).

Em busca de alternativas, houve o aumento do interesse no desenvolvimento de fitomedicamentos que sejam seguros e eficazes para o tratamento de DM (Veiga Júnior *et al.*, 2005, p. 519; Silva, 2010, p. 1; Lima, 2019, p. 1). Neste sentido, tem-se *Libidibia ferrea*, popularmente conhecida como “jucá” ou “pau-ferro” e apresenta ampla distribuição pelo Norte e Nordeste Brasileiro (Lima, 2019, p. 1; Holanda *et al.*, 2021, p.1) e apresenta vários efeitos terapêuticos conhecidos como: antiasmático, antiulcerativo, anti-inflamatório (Oliveira *et al.*, 2022, p.5242). Também é relatado, na literatura, seu uso para tratamento da diabetes, diarreia, feridas, contusões, além da ação antitumoral, hepatoprotetora, antimicrobiana, antioxidante (Sawada *et al.*, 2014, p. 1; Ferreira *et al.*, 2019, p. 1).

Estudando a ação antihiperglicemiante de *Libidibia ferrea*, Souza (2009, p.609) e Vasconcelos (2011, p. 1533) perceberam que o extrato aquoso desta planta mostrou significativa ação antihiperglicemiante em ratos. Essa redução nos níveis glicêmicos pode ser atribuída aos taninos condensados e hidrolisáveis que estão presentes em grande quantidade no extrato. Assim, com incentivos para o desenvolvimento e produção industrial de fitomedicamentos o qual respeitam a padronização necessária para o desenvolvimento e registro de fitoterápicos junto à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), é possível proporcionar à população alternativas para o seu tratamento, o que é de suma importância, porque os pacientes necessitam de uma ampliação dos medicamentos ofertados pelo SUS, além de uma redução dos efeitos colaterais já que muitos dos pacientes com diabetes são idosos e fazem uso da Polifarmácia.

Portanto, diante desse contexto, os estudos e desenvolvimentos de fitomedicamentos à base de *L. ferrea* se tornam bastante essenciais. Assim, o presente estudo irá relatar o potencial antihiperglicemiante encontrado na *L. ferrea* mostrando as suas evidências e demonstrando como são importantes esses estudos e desenvolvimentos para que os pacientes diabéticos tenham alternativas para os seus tratamentos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

- Relatar por meio de uma revisão bibliográfica integrativa as evidências científicas do potencial antidiabético da espécie *Libidibia ferrea*.

1.1.2 Objetivos Específicos

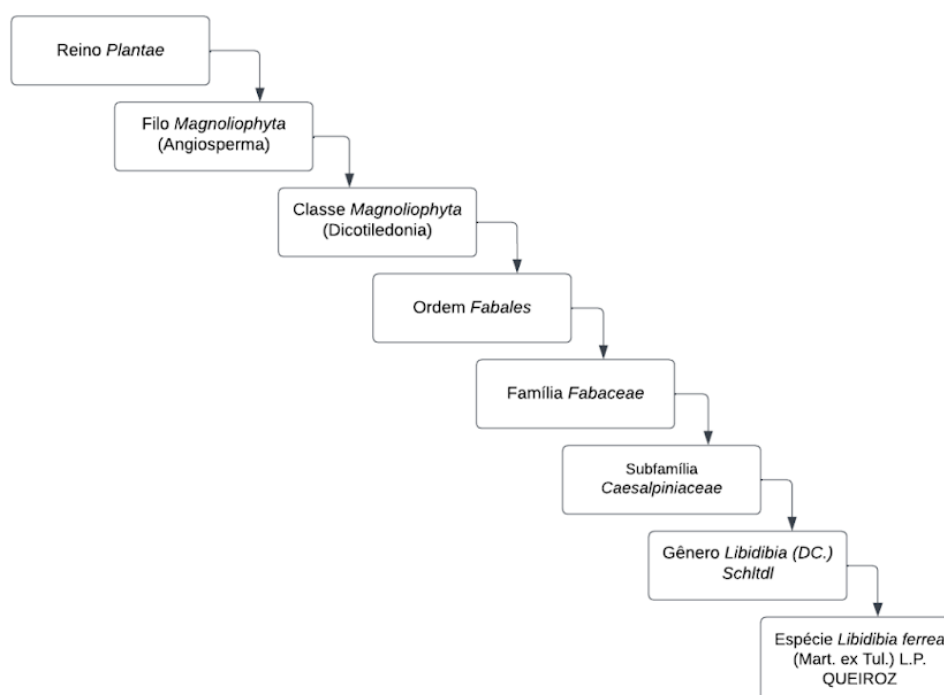
- Realizar um levantamento bibliográfico baseado na temática proposta, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos;
- Apresentar, baseado nos trabalhos avaliados, a problemática da diabetes *mellitus* do tipo 2;
- Relatar, através dos dados presentes nas literaturas, a influência farmacológica dos metabólitos presentes na *Libidibia ferrea* para a diabetes *mellitus* tipo 2;
- Discorrer a respeito da importância do desenvolvimento de fitomedicamentos a partir de *L. ferrea* para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. QUEIROZ

Libidibia ferrea (Mart. ex Tul.) L.P. QUEIROZ, também conhecida popularmente como “jucá”, “pau-ferro”, “madeira brasileira”, “jucaína”, se encontra distribuída pelas regiões Norte, Nordeste e Sudeste do Brasil, principalmente pelos biomas da Caatinga, Mata Atlântica e Cerrado (Lima, 2019, p. 1; Oliveira *et al.*, 2022, p. 5242; Macêdo, 2022, p. 1). De acordo com a sua taxonomia, *L. ferrea* é uma angiosperma de porte médio do reino *Plantae*, filo *Magnoliophyta*, classe *Magnoliopsida*, ordem *Fabales*, família *Fabaceae*, subfamília *Caesalpinieae* com folhas bipinadas, flores diclamídeas e sementes com pleurograma (Lima, 2019; Almeida, 2022, p. 1) (figura 1). *Caesalpinia ferrea* é sinônimo de *L. ferrea*, por isso muitas publicações usam esse termo para se referir ao jucá (Walter *et al.*, 2018, p. 1)

Figura 1. Fluxograma da classificação Taxonômica da *Libidibia ferrea*



Fonte: Autoria própria, 2024.

De acordo com Forzza *et al.* (2010, p. 1), a espécie apresenta 4 tipos de variações, sendo todas consideradas endêmicas e com uma distribuição variada. Suas variações são: *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P.Queiroz *var. ferrea*, *Libidibia ferrea* *var. glabrescens* (Benth.) L.P.Queiroz, ambas presentes na região Nordeste, *Libidibia ferrea* *var. leiostachya* (Benth.) L.P. Queiroz e *Libidibia ferrea* *var. parvifolia* (Benth.) L.P.Queiroz, ambas presentes na região Nordeste e Sudeste.

O jucá é uma planta arbórea que pode atingir até 15m de altura e possui uma copa ampla com a presença de folhas de tamanhos variados (figura 2). Em relação à sua morfologia, essa planta apresenta tronco liso e escamoso, casca acinzentada com pontuações lenticelares, seus frutos do tipo vagem ou legume quando maduros são amarronzados e as sementes são amarelas. A florescência ocorre no final de novembro e dura até o final do período chuvoso; esse período é marcado pela presença de flores multiramadas pequenas e amarelas (Walter, 2017, p.1 ; Ministério do Meio Ambiente, 2018, p. 542; Lima, 2019, p. 1; Almeida *et al.*, 2021, p. 16).

Figura 2. Árvore de *Libidibia ferrea* plantada em Pesqueira.



Fonte: Lima *et al.*, 2021.

A composição fitoquímica de *L. ferrea* apresenta variados metabólitos que contribuem para as ações farmacológicas dessa planta. Foram relatadas as presenças de compostos fenólicos como saponinas, flavonoides, taninos

condensados e taninos hidrolisáveis, sendo esses em maior quantidade, cumarinas, esteroides e outros (Silva *et al.*, 2018, p. 1 ; Lima, 2019, p. 1; Almeida *et al.*, 2021, p.16; Macêdo, 2022, p.1). Devido a essa grande variedade de compostos bioativos e suas diversas aplicações, alguns autores relatam sobre a sua importância não só para a indústria farmacêutica, mas também para as indústrias de alimentos, agrônômicas e cosméticas (Drozino *et al.*, 2017, p. 39).

Na medicina popular, o uso da espécie *L. ferrea* é bastante frequente, pois apresenta diversas aplicações, sendo as principais formas de uso: chá, lambedor e garrafada. Essas formas podem ser feitas com partes da planta como folhas, flores, casca, sementes, raízes e até seus extratos (Drozino *et al.*, 2017, p. 39; Lima, 2019, p. 1). Por possuir diversas propriedades terapêuticas, há muitos relatos na literatura sobre as várias ações farmacológicas de *Libidibia ferrea*, dentre elas: a atividade antimicrobiana a partir do extrato etanólico da vagem e entrecasca da *L. ferrea* contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (Ferreira *et al.*, 2016, p.71); atividade anti-inflamatória, cicatrizante, analgésica (Macêdo, 2022, p. 1); atividade antitumoral (Nozaki *et al.*, 2007, p. 8290), atividade anticoagulante a partir do extrato aquoso bruto da semente, atividade larvicida contra o *Aedes aegypti*, hepatoprotetora, antimicrobiana, entre outras (Almeida, 2022, p. 1).

Dentre as propriedades farmacológicas relatadas, o jucá também apresenta atividade antihiperglicemiante, segundo Lima *et al.* (2021, p. 95271). Nesse estudo, foi realizado teste *in vitro* com objetivo de avaliar a influência do extrato seco de *L. ferra* sobre a captação de glicose e os resultados obtidos corroboram o efeito antidiabético da planta já apresentado também em outros estudos. Além disso, foi realizado um estudo em animais para avaliar a toxicidade do extrato, constatando-se que não houve evidência de toxicidade aguda. Por isso, o uso do jucá como um agente hipoglicemiante é uma alternativa para o tratamento da diabetes.

2.2 A SÍNDROME DIABETES *mellitus*

Diabetes *mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica de origem múltipla, no qual há um metabolismo defeituoso de carboidratos, lipídeos e proteínas gerados tanto pela falta de secreção de insulina como pela redução da sensibilidade dos tecidos à mesma (Guyton e Hall, 2006, p. 1). As células β das ilhotas de

Langerhans presentes no pâncreas produzem a insulina, que é um hormônio responsável por esse metabolismo, e promove mecanismo hormonal da glicose no organismo (American Diabetes Association, 2019, p. 513).

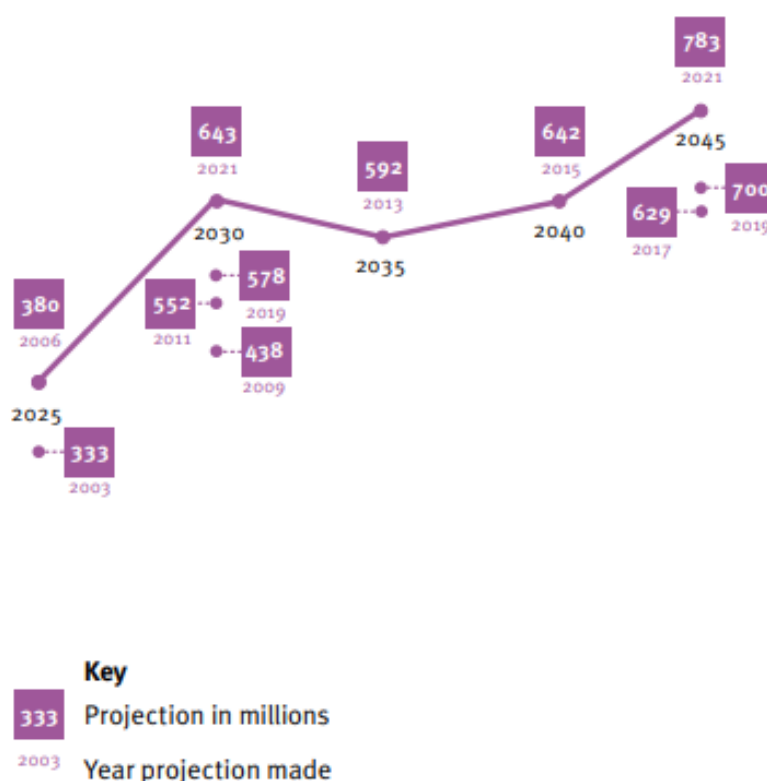
Quando há distúrbios na secreção da insulina, a homeostase do corpo fica desequilibrada, fazendo com que os níveis de glicose no sangue fiquem elevados e assim possibilitando o desenvolvimento de doenças hiperglicemiantes, como DM tipo 1 e tipo 2, que podem ser causadas pela pouca/nenhuma produção de insulina ou pela produção insuficiente, respectivamente e diabetes gestacional (Lima, 2019, p. 1).

A classificação de DM é feita baseada na sua etiologia, sendo assim a diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) caracterizada por uma doença autoimune de origem multifatorial provocada pela destruição das células β pancreáticas, o que leva à hiperglicemia (Costa e Moreira, 2021, p. 1). DM1 é mais prevalente em crianças, adolescentes e jovens adultos, atingindo por igual homens e mulheres (Lima, 2019, p. 1). Ela é subdividida em DM tipo 1A, caracterizada pela deficiência de insulina gerada, destruição autoimune das células β , e em DM tipo 1B, caracterizada pela deficiência de insulina de natureza idiopática (SBD, 2020, p. 1). Já a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é mais predominante e se manifesta principalmente em adultos. Ela se trata de um distúrbio derivado da produção insuficiente ou resistência à insulina, além de estar relacionada com componentes genéticos e ambientais (Bertonhil e Dias, 2018, p. 1; SBD, 2020, p. 1). Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é uma doença que envolve níveis elevados, no sangue, durante a gravidez devido às alterações no metabolismo dos carboidratos (Fernandes e Bezerra, 2020, p. 127). Diabetes *mellitus* pode se apresentar de outras formas dependendo da causa que levou à alteração do metabolismo glicídico (Petersmann *et al.*, 2019, p. 51).

Existem alguns fatores de risco para a diabetes *mellitus*, são eles: idade, obesidade, hereditariedade, consumo excessivo de açúcar e gordura, falta de exercício físico, entre outros (Landgraf *et al.*, 2019, p. 73). O diagnóstico de pacientes com diabetes é realizado por meio de exames laboratoriais que analisam variáveis clínicas como nível de hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia em jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que avalia a glicemia após a ingestão de glicose (ADA, 2019, p. 513).

A DM é uma doença crônica não transmissível (DCNT) mais prevalente em todo o mundo. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (2021), mais de um a cada 10 adultos possuem diabetes atualmente, sendo a estimativa para até 2045, entre adultos de 20 a 79 anos, de aproximadamente 783 milhões (figura 3). A DM é considerada um grande problema de saúde pública nacional e mundial devido à elevada incidência das suas diversas consequências atreladas e também por ser uma doença que pode apresentar um início silencioso, levando cerca de 50% dos afetados desconhecem sua condição (Muzy *et al.*, 2022, p. 1653; ADA, 2023, p. 4). Diante desse contexto, a diabetes *mellitus* tipo 2 é o tipo mais comum de diabetes em todo mundo, representando um percentual de mais de 90% (Egito *et al.*, 2023, p. 17749).

Figura 3. Projeções da prevalência global de diabetes nos anos 20-79 faixa etária (milhões)



Fonte: IDF, 2021.

Esses dados apontam uma preocupação em relação à doença e a necessidade de controle da mesma. A terapêutica usada no tratamento vai depender do tipo e do grau da DM, cujo objetivo principal é o controle e manutenção dos níveis glicêmicos, assim é muito importante que para o tratamento da DM haja uma mudança no estilo de vida, o que vai levar a um ajuste do peso corporal e balanço energético, contribuindo para o controle da glicemia e retardo das complicações metabólicas decorrentes. No entanto, nem sempre essas medidas são suficientes para um controle efetivo da glicemia, sendo necessário incluir, na estratégia de cuidado com o paciente, a terapia farmacológica associada com a não farmacológica. Por ser uma doença crônica, a utilização de alguns medicamentos, a longo prazo, pode ocasionar efeitos colaterais que levam ao surgimento e/ou agravamento de outras doenças (Lima, 2019, p. 1; Costa e Moreira, 2021, p. 1; Gomes, 2023, p. 1).

Para a DM1, é feita uma reposição de insulina que geralmente consiste em: insulina basal para evitar que no estado de inanição não ocorra gliconeogênese e a cetogênese; insulina nas refeições, para controlar os picos glicêmicos durante o estado alimentado; insulina de correção para controlar a hiperglicemia (Holt *et al*, 2021, p. 2609; Gomes, 2023, p.1). Já para a DM2, as classes dos antidiabéticos mais usados são: biguanidas, que reduzem a liberação de glicose pelo fígado, sulfonilureias e meglitinidas, que estimulam a secreção de insulina pelo pâncreas, glitazonas, que aumentam a sensibilidade à insulina devido à interação com os receptores PPAR γ , inibidores da alfa glicosidases, que diminuem a velocidade de absorção dos carboidratos e os novos antidiabéticos que serão abordados na quadro 1 (ElSayed, 2023, p. 140; Gomes, 2023, p. 1).

Quadro 1. Fármacos usados no tratamento da diabetes mellitus tipo 2.

Referências	Classe	Fármacos	Ação	Efeitos Colaterais
Freitas <i>et al.</i> , 2021 Sousa <i>et al.</i> , 2021	Biguanidas	Metformina	Melhora a captação de glicose pelas células, pois aumenta a afinidade da insulina com o seu receptor devido ao aumento da atividade da proteinocinase dependente de AMP (AMPK)	Efeitos gastrointestinais, redução da absorção de vitamina B12, perda de peso ponderal.
Freitas <i>et al.</i> , 2021 Sousa <i>et al.</i> , 2021 Rosa, 2022	Sulfonilureias	Glibenclamida Gliclazida Glimepirida Glipizida	Estimulam as células β pancreáticas a liberar mais insulina por causa da inibição do canal de K^+ sensível ao ATP	Ganho de peso, hipoglicemia
Freitas <i>et al.</i> , 2021 Sousa <i>et al.</i> , 2021 Gomes, 2023	Metiglinidas	Nateglinida Repaglinida	Estimulam a secreção prandial de insulina pelo mesmo mecanismo de ação das sulfonilureias	Ganho de peso, hipoglicemia
Freitas <i>et al.</i> , 2021 Sousa <i>et al.</i> , 2021 Rosa, 2022	Tiazolidinedionas ou glitazonas	Rosiglitazona Troglitazona Pioglitazona	Elevam a sensibilidade à insulina, porque interagem com os receptores γ ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR γ) presentes nos adipócitos, nos hepatócitos e nas células musculares	Ganho de peso, edema, problemas cardiovasculares, anemia, expansão do volume plasmático

Freitas <i>et al.</i> , 2021 Sousa <i>et al.</i> , 2021	Inibidores α -glicosidase da	Acarbose Miglitol Voglibose	Inibem as α -glicosidases o que leva a um retardo na absorção de glicose, assim reduzindo a glicemia pós-prandial	Ganho de peso, diarreia, flatulência, edema, aumento de enzimas hepáticas, distensão abdominal
Freitas <i>et al.</i> , 2021 Sousa <i>et al.</i> , 2021 Rosa, 2022 Bernardes <i>et al.</i> , 2023	Análogos de incretinas	Exenatida Liraglutida Delaglutida	Mimetizam a ação da GLP-1 e atuam estimulando a liberação de insulina pelas células β pancreáticas assim como também agem de forma concomitante nas células α pancreáticas inibindo a liberação do glucagon.	Sintomas Gastrointestinais, como náuseas e vômitos.
Freitas <i>et al.</i> , 2021 Sousa <i>et al.</i> , 2021 Bernardes <i>et al.</i> , 2023 Lissi e Zanetti, 2023	Gliptinas	Sitagliptina Vidgliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	Atuam inibindo a enzima DDP-4 (dipeptidil peptidase 4) que inibe a ação das incretinas GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1) e GIP (peptídeo inibidor gástrico),	Cefaleia, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, Insuficiência cardíaca (saxagliptina e alogliptina), angioedema, urticária.
Bernardes <i>et al.</i> , 2023 Lissi e Zanetti, 2023	Inibidores do SGLT-2	Dapaglifozina Empaglifozina Canaglifozina Ertuglifozina	Bloqueiam o cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) impedindo que ocorra a reabsorção de glicose	Infecções no trato urinário, cetose, desidratação, hipotensão ortostática.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Mesmo diante de muitas classes de medicamentos e suas constantes inovações para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus, ainda se faz necessário o desenvolvimento de novos tratamentos para que o paciente possa ter uma boa adesão e resposta a sua terapêutica, sendo assim surge a necessidade de buscar alternativas. O Brasil apresenta uma enorme biodiversidade e o uso de plantas medicinais é bastante frequente no país, o que favorece a fitoterapia. Assim, alternativas terapêuticas com foco no desenvolvimento de fitomedicamentos são necessárias, principalmente para atender as necessidades dos pacientes e proporcionar uma qualidade de vida melhor a eles. (Heinzmann e Barros, 2007, p. 43; Lima, 2019, p. 1; Conceição, 2020, p. 164).

2.3 DESENVOLVIMENTO DE FITOMEDICAMENTOS

O Brasil tem a maior biodiversidade do mundo, além de possuir a maior diversidade genética vegetal. A sua flora é riquíssima e está espalhada pelos seus diversos biomas como Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica, Pantanal, Amazônia e Pampa. Ela tem várias aplicabilidades, principalmente em relação à saúde, pois seu recurso terapêutico é bastante explorado pela população (Heinzmann e Barros, 2007 p. 43; Teixeira e Villas Boas, 2010, p. 35; Sousa *et al.*, 2017, p. 35). O país apresenta uma grande relação com o uso de plantas medicinais para fins terapêuticos, sendo seu uso adquirido por meio da experiência e transmitido entre as gerações, o que persiste até os dias de hoje (Mazieiro e Teixeira, 2017, p.1). A vantagem de ter uma flora bem vasta faz com que o Brasil apresente um potencial tanto para pesquisa como para o desenvolvimento e inovação de produtos fitoterápicos (Conceição, 2020, p. 164).

A busca por alternativas para tratamentos tem sido crescente por causa de muitos fatores, como: os efeitos colaterais gerados pelos tratamentos convencionais, a falta de acesso a esses medicamentos, prejuízos causados pelo seu uso a longo prazo, entre outros (Heinzmann e Barros, 2007, p. 43). Assim, o desenvolvimento de produtos de origem vegetal vem ganhando força. Os fitomedicamentos são medicamentos elaborados com extratos padronizados que contém seu insumo farmacêutico ativo concentrado; esse termo abrange tanto os fitoterápicos quanto as substâncias isoladas e os medicamentos desenvolvidos a partir dessas substâncias (Silva, 2020, p. 1). O seu desenvolvimento é um processo multidisciplinar e que

envolve diversos estágios que vão desde a identificação botânica até a comercialização do produto, sendo necessário o conhecimento dessas etapas para que o fitomedicamento seja de qualidade e se enquadre dentro das especificações exigidas (Bassini *et al.*, 2005, p. 14). No intuito de garantir que esses fitomedicamentos desenvolvidos cheguem ao mercado, para que seja usado pelo consumidor é realizado o seu controle de qualidade, com o objetivo de garantir que o produto fornecido apresente a segurança e eficácia preconizada (Moreira *et al.*, 2010, p. 435).

Diante desse contexto de crescimento dos fitomedicamentos, em 2006, foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) como forma de fortalecer a capacidade produtiva desses medicamentos no país (Macedo e Gemal, 2009, p. 290; Rêgo *et al.*, 2021, p. 1). Aliado a isso, no ano de 2015, entrou em vigor a Lei da Biodiversidade, com o intuito de reforçar a confiança para a produção de produtos com base na biodiversidade. Além das leis e políticas com o objetivo de incentivar o desenvolvimento de fitomedicamento, também se destaca o processo de registro desses medicamentos que é feito pela RDC nº 26/2014 com o objetivo de garantir a segurança e a qualidade do produto antes de ser comercializado para o paciente (Bresolin *et al.*, 2020, p. 538).

De acordo com a RDC nº 26/2014, existem os medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos que diferem entre si e apresentam processos de autorização para comercialização diferentes, conforme demonstrado no quadro 2.

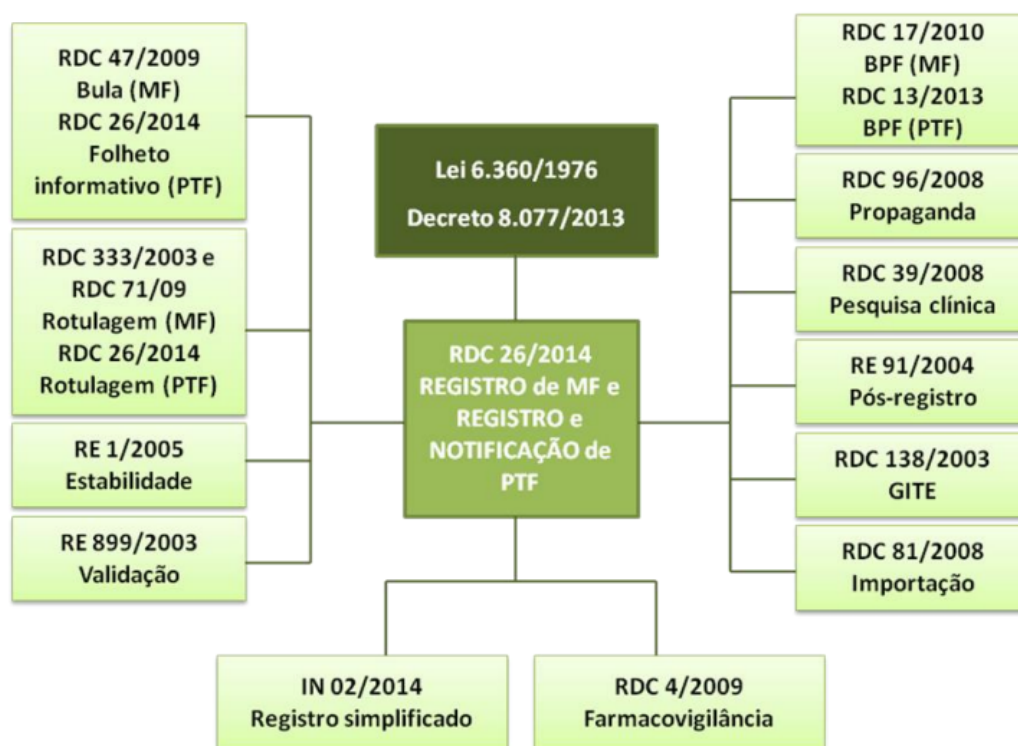
Quadro 2. Diferenças entre os fitoterápicos de acordo com a RDC nº 26/2014

Diferenças	Medicamentos Fitoterápicos (MF)	Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)
Comprovação de Segurança e Eficácia	Estudos Clínicos	Tempo de uso
Boa Práticas de Fabricação (BPF)	RDC nº 17/2010	RDC nº 13/2013
Formas de obter autorização para comercialização junto à ANVISA	Registro ou Registro simplificado	Registro, Registro simplificado ou Notificação
Informação do produto para o consumidor	Bula	Folheto Informativo

Fonte: Brasil, 2014.

Os MF e PTF são medicamentos e para que sejam comercializados precisam estar regularizados na ANVISA, assim as solicitações de registro para MF e PTF podem ser realizadas em todas as formas farmacêuticas previstas na literatura técnico-científica. No entanto, quando os PTF estão descritos no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB), eles devem ser notificados naquelas formas farmacêuticas descritas no FFFB (Brasil, 2014, p. 1). Para a realização de registros e notificações, são aplicáveis diversas normas para que os fitoterápicos industriais sejam regularizados. Na figura 4, encontram-se as normas que se complementam e são muito importantes para essa etapa antes da comercialização.

Figura 4. Normas importantes para registro e notificação de fitoterápicos



Fonte: Brasil, 2014.

O cenário para o desenvolvimento de fitomedicamentos é bem propício aqui no Brasil, por isso é muito importante estudar mais sobre eles. O Brasil é um país com uma grande diversidade que abre um leque de possibilidades de estudos e

desenvolvimentos de fitomedicamentos. Atrelado a isso, a busca por alternativas vem crescendo cada vez mais, porque o potencial que os medicamentos fitoterápicos podem apresentar são inúmeros que, muitas vezes, não se consegue obter com um medicamento sintético. Portanto, estudos e desenvolvimentos de fitomedicamentos voltados para pacientes diabéticos são necessários. Desta forma, encontra-se em *Libidibia ferrea* uma grande oportunidade para gerar alternativas aos pacientes refletindo na sua adesão ao tratamento e consequentemente nos resultados que a sua terapêutica pode trazer (Heinzmann e Barros, 2007, p. 43; Bonil e Bueno, 2017, p. 1; Alves *et al.*, 2019, p. 1020; Lima, 2019, p. 1; Conceição, 2020, p. 164).

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é do tipo revisão de literatura integrativa, baseada em identificar, selecionar e avaliar as pesquisas relevantes acerca do tema.

3.1 Identificação do tema e Questão norteadora

Este trabalho aborda sobre o uso da atividade antihiperglicemiante de *Libidibia ferrea* como uma alternativa para o tratamento de pacientes diabéticos. Desta forma, a questão norteadora ficou definida da seguinte forma: Quais as evidências da atividade antihiperglicemiante apresentada por *Libidibia ferrea*?

3.2 Seleção Bibliográfica

As buscas eletrônicas foram realizadas nos bancos de dados “Portal de Periódicos CAPES”, “National Library of Medicine (PubMed)”, “ScienceDirect”, “Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)” e “Scopus” no período de publicação iniciado em 2003 até 2024. Os descritores utilizados foram: “Diabetes mellitus”, “*Libidibia ferrea*”, “*Caesalpinia ferrea*”, “Phytotherapeutic Drugs”, “Hypoglycemic agents”. A estratégia de busca utilizada foi baseada na combinação dos descritores utilizando o operador booleano AND.

3.2.1 Estabelecimentos dos critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos e aplicados para a seleção e elegibilidade dos estudos encontrados nas bases eletrônicas, sendo esses critérios mais detalhados no quadro 3. Para os critérios de inclusão, foram realizadas em três etapas. Na primeira etapa, foi feita uma leitura do título e consequentemente a seleção ou exclusão de acordo com o tema abordado. Na segunda etapa, foi realizada uma leitura do resumo e introdução, sendo feita a seleção ou exclusão. A última etapa consistiu na leitura completa dos trabalhos selecionados na segunda etapa.

Quadro 3. Critérios de inclusão e exclusão usados para seleção e elegibilidade dos estudos

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Estudos publicados a partir de 2003	Estudos que não se encontram dentro do período estabelecido
Publicações em português e inglês	Artigos que se encontrem em outros idiomas
Todo artigo que tenha feito qualquer tipo de análise de diferentes partes da planta e diferentes tipos de extração voltados para a atividade antihiperglicemiante de <i>Libidibia ferrea</i> .	Estudos que não se adequam à proposta temática do trabalho
Estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Publicações não disponíveis para leitura, artigos de revisão, teses, tcc, trabalhos apresentados em congressos

Fonte: Autoria própria, 2024.

3.2.2 Identificação da literatura e Critérios de seleção e elegibilidade

A metodologia usada para seleção de artigos se baseou na proposta para revisões sistemáticas através do uso do Fluxograma PRISMA (Paje *et al.*, 2021, p. 1), no qual se divide nas seguintes etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão. Na etapa da identificação, os estudos são identificados a partir da pesquisa nas bases de dados selecionadas por meio dos descritores e operador booleano. Já

na etapa da seleção, os artigos são escolhidos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, além da retirada dos artigos duplicados. Na etapa posterior, da elegibilidade, os estudos são selecionados através da leitura do título, resumo e posteriormente leitura na íntegra. Na última etapa, é realizada a inclusão dos artigos que passaram por todos os critérios previamente definidos.

Os estudos encontrados foram avaliados quanto ao título e resumo, sendo selecionados aqueles que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão. Assim, aqueles estudos que não se enquadraram foram descartados. Os estudos que se encontravam duplicados também foram excluídos.

Por fim, foi realizada a leitura na íntegra dos estudos que foram selecionados e aqueles que atenderam os critérios foram incluídos na revisão. Portanto, os estudos selecionados passaram por uma análise crítica e categorização para que sejam avaliados e interpretados os resultados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificadas 537 publicações, gerando uma amostra de 66 publicações no Periódico Capes, 315 no *Pubmed*, 41 no *ScienceDirect*, 51 no Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e 64 no *Scopus* (tabela 1).

Tabela 1. Amostra inicial de publicações de acordo com os descritores de busca.

	<i>Pubmed</i>	Periódicos CAPES	<i>ScienceDirect</i>	BVS	<i>Scopus</i>
<i>Libidibia ferrea</i> AND Diabetes <i>mellitus</i>	0	0	4	0	4
<i>Caesalpinia</i> <i>ferrea</i> AND Diabetes <i>mellitus</i>	2	5	24	3	8

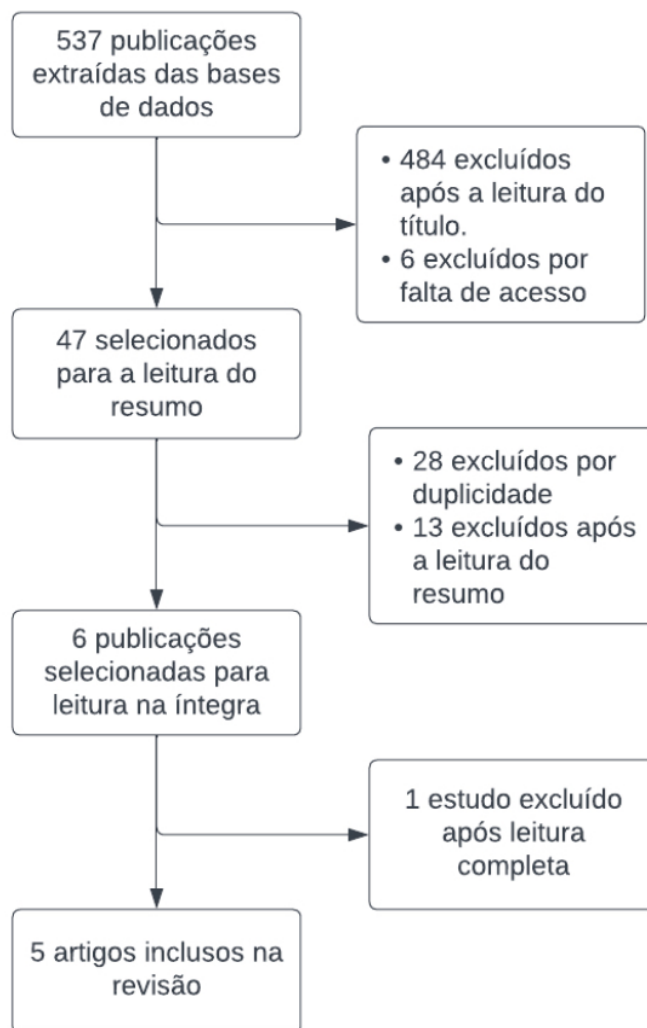
<i>Libidibia ferrea</i> AND Phytotherapeutic drugs	0	0	5	0	0
<i>Caesalpinia ferrea</i> AND Phytotherapeutic drugs	0	0	8	2	0
Phytotherapeutic drugs AND Diabetes <i>mellitus</i>	14	40	0	29	36
Phytotherapeutic drugs AND Hypoglycemic agents	299	21	0	17	15
Total	315	66	41	51	64

Legenda: BVS - Biblioteca Virtual de Saúde

Fonte: Autoria própria, 2024.

Na amostra inicial, foram identificados 537 estudos nas bases de dados escolhidas. Após a leitura do título, foram excluídos 484, pois não estavam de acordo com a pergunta norteadora ou não abrangiam ambos os descritores. Também foram excluídas 6 publicações, por não estarem disponíveis para a leitura. Assim, seguiram para a próxima fase 47 estudos, sendo 28 publicações excluídas, por estarem em duplicidade. Então, dos 6 selecionados para leitura na íntegra, 5 irão compor a revisão de literatura, porque um deles depois da leitura na íntegra não se enquadrava na proposta deste trabalho (figura 5).

Figura 5. Fluxograma do processo de seleção dos artigos:



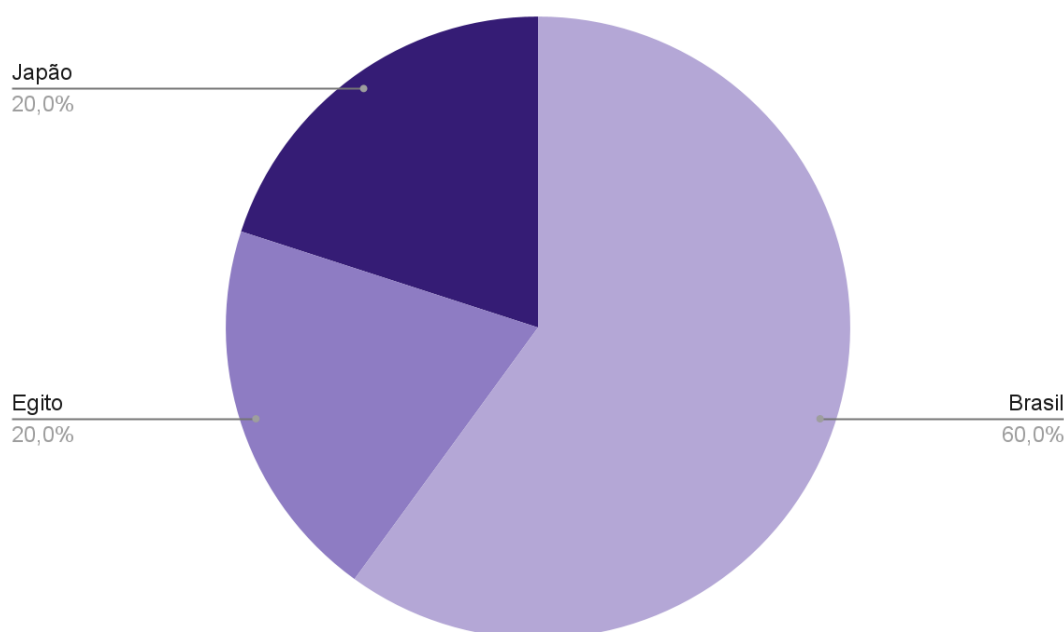
Fonte: Autoria própria, 2024.

O processo de seleção para essa revisão foi realizado seguindo os critérios de inclusão e exclusão, selecionados para esse estudo. Assim, a seleção final ficou composta por artigos publicados em diferentes bases de dados que se concentraram entre o período de 2004 e 2017. As pesquisas foram realizadas em diversos países, com destaque para estudos brasileiros ($n=3$). Então, os 5 artigos selecionados estão apresentados no apêndice A abaixo com as seguintes informações relevantes: ano da publicação, autor, título, objetivos, resultados e DOI.

Os estudos encontrados foram publicados em inglês e português e estavam indexados no *Sciencedirect* (3) e *Scopus* (2). Observou-se que os estudos encontrados foram publicados em um período abrangente no qual o mais antigo foi de 2004, ou seja, a relevância de se estudar mais sobre a diabetes *mellitus*, seu tratamento, alternativas terapêuticas e suas complicações são bastante importantes, porque impacta um grande número de pessoas no mundo fazendo com que a atenção também seja voltada para proporcionar um tratamento e qualidade de vida melhor para os pacientes diabéticos.

Os artigos incluídos são de diferentes países o que contribui para uma amostra mais heterogênea e torna a revisão integrativa (RI) ainda mais fidedigna em relação ao problema em nível mundial.

Imagem 6. Gráfico da distribuição dos estudos inclusos por países de origem

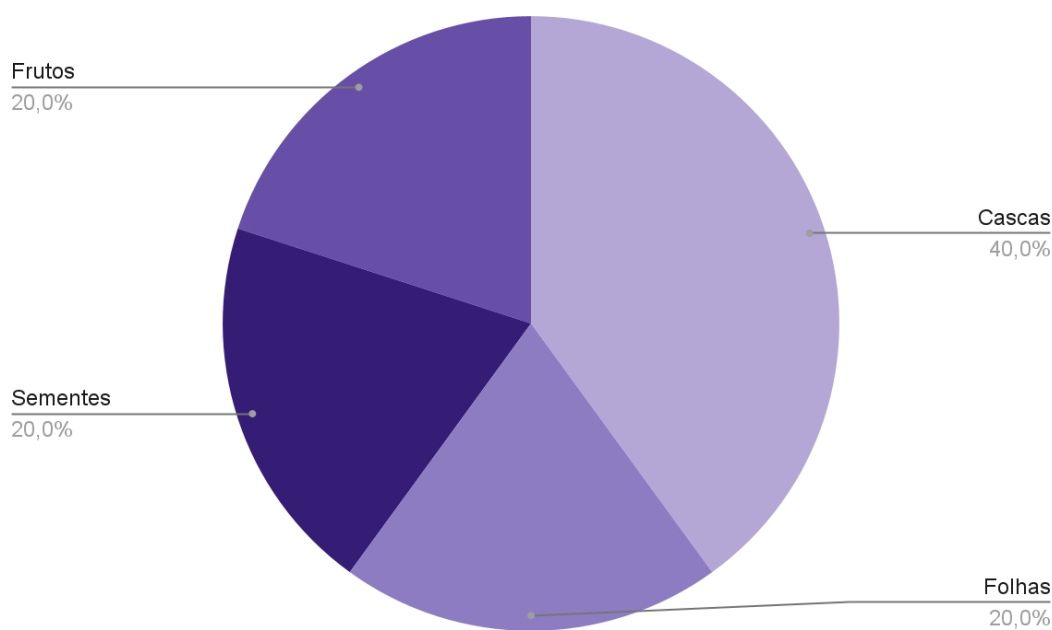


Fonte: Autoria própria, 2024.

É notório que o predomínio das publicações foi do Brasil. Isso devido ao fato que *Libidibia ferrea* é uma planta nativa do país (Melo *et al.*, 2020, p. 25), porém no geral as publicações de outros países relacionadas ao uso do jucá como um agente antihiperglicemiante também se fazem presentes.

Também foi possível observar, por meio das análises dos artigos selecionados, que foram utilizadas partes variadas de *L. ferrea*, sendo elas: casca, semente, folhas e fruto, o que contribui para uma variedade de possibilidades de uso do jucá para o tratamento de diabetes *mellitus*.

Figura 7. Gráfico percentual das partes de *Libidibia ferrea* utilizadas nos artigos selecionados



Fonte: Autoria própria, 2024.

Observou-se que a predominância das cascas do caule do Jucá foram as amostras mais utilizadas, devido ao seu uso já propagado em outros estudos. Porém, no geral, ainda existem poucos artigos relacionados ao uso de *Libidibia ferrea* como uma possibilidade terapêutica, apesar de ser bastante relevante a divulgação de uma alternativa de tratamento seguro e eficaz para os pacientes diabéticos.

Outro ponto importante de ser abordado são os tipos de extratos que também variaram entre as publicações, sendo avaliada a atividade antihiperglicemiante do extrato aquoso e hidroalcoólico de *L. ferrea*. Além disso, também foi abordado por dois outros artigos: Ueda *et al.* (2004, p. 1584) e Cunha *et al.* (2017, p. 68) o uso de

partes dessa planta inseridas na alimentação de pacientes diabéticos, com o objetivo de trazer uma melhora no seu quadro clínico, como também aliviar as complicações diabéticas.

Todos os artigos selecionados realizaram testes *in vivo* em ratos sendo, em sua maioria, para avaliar a atividade antihiperglicemiante do pau ferro. No entanto, um deles teve como foco avaliar a atividade inibitória do ácido elágico (EA) e seus derivados sobre a aldose redutase, por meio da quantificação do acúmulo de sorbitol (Ueda *et al.*, 2004, p. 1584). As doses utilizadas nos estudos variaram entre si, tendo cada publicação uma dose estudada e validada de acordo com os resultados obtidos (Ueda *et al.*, 2004, p. 1584; Souza *et al.*, 2009, p. 609 ; Vasconcelos *et al.*, 2011, p. 1533; Hassan *et al.*, 2015, p. 462; Cunha *et al.*, 2017, p. 68).

Alguns estudos compararam os resultados apresentados por alguns fármacos como a metformina, medicamento bastante utilizado no tratamento para diabetes *mellitus*, e o epalrestat, fármaco usado em pacientes com neuropatia diabética com os resultados encontrados para *L. ferrea* (Ueda *et al.*, 2004, p. 1584; Souza *et al.*, 2009, p. 609; Vasconcelos *et al.*, 2011, p. 1533). A via de administração prevalente nos artigos foi a via oral desde aqueles estudos que avaliaram a eficácia de um tipo de extrato até aqueles que abordam o uso do jucá como parte da dieta (Ueda *et al.*, 2004, p. 1584; Souza *et al.*, 2009, p. 609; Vasconcelos *et al.*, 2011, p. 1533; Hassan *et al.*, 2015, p. 462; Cunha *et al.*, 2017, p. 68).

Os artigos abordam a relação de *Libidibia ferrea* com a diabetes *mellitus* de maneiras bem distintas. Os 4 estudos apresentaram resultados em relação aos aspectos hipoglicemiantes do jucá, em que todos eles mostraram mudanças em pelo menos um aspecto avaliado. Apenas 1 estudo avaliou a inibição da aldose redutase, enzima responsável por complicações diabéticas, por meio do ácido elágico e seus derivados. Outros parâmetros secundários ainda foram avaliados, como peso corporal dos ratos, parâmetros bioquímicos, função hepática e pancreática, entre outros.

4.1 Análise do efeito do ácido elágico e seu derivado sobre o acúmulo de sorbitol

Ueda *et al.* (2004, p. 1584) realizaram um estudo com o ácido elágico e seus derivados isolados dos frutos de *Libidibia ferrea*, para avaliar a sua atividade inibitória sobre a aldose redutase, enzima que atua na via do poliol, reduzindo glicose a sorbitol e é responsável por algumas complicações do diabetes. A comprovação dessa atividade inibitória foi feita por meio de estudos *in vitro*, através da incubação em glicose de tecido insensíveis à insulina como nervo ciático, eritrócitos e cristalino e *in vivo*, mediante análise de ratos diabéticos induzidos por estreptozocina. Nos experimentos *in vitro*, foi percebido que o sorbitol acumulou-se nos eritrócitos, nervo ciático e cristalino, quando incubados separados nos meios contendo glicose, mas os efeitos do ácido elágico (EA) e ácido 2-(2,3,6-trihidroxi-4-carboxifenil) elágico (TEA), em relação ao acúmulo, foi notório, pois o mesmo foi inibido com a presença do ácido elágico e seu derivado de forma dose-dependente. O TEA inibiu mais o acúmulo de sorbitol no cristalino e no nervo ciático, quando comparado com o ácido elágico. Nos experimentos *in vivo*, ficou evidente que o ácido elágico inibiu o acúmulo de sorbitol nos eritrócitos, cristalino e nervo ciático em uma dose de 75 mg/Kg/dia. Também foi avaliado os efeitos do EA no peso corporal e nos níveis de glicose, sendo perceptível que os ratos tratados com ácido elágico não apresentaram resultados significativamente diferentes, quando comparados com os ratos diabéticos não tratados (Ueda *et al.*, 2004, p. 1584).

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica que tem como característica a elevação dos níveis séricos de glicose e geralmente está associada a várias patologias crônicas, por isso as necessidades dos pacientes diabéticos não se restringem ao controle glicêmico, mas também à prevenção de complicações diabéticas. O risco de complicações diabéticas está relacionado ao grau de hiperglicemia e a duração. Apesar de existirem no mercado opções terapêuticas para redução da hiperglicemia, ainda é um desafio regular de forma eficaz um estado glicêmico normal e prevenir o surgimento de complicações diabéticas a longo prazo (Kousaxidis *et al.*, 2020, p. 1).

Em pacientes diabéticos, o aumento da disponibilidade de glicose leva a formação do sorbitol por meio da via do poliol nos tecidos insensíveis à insulina como retina, cristalino, nervos e rins. A via do poliol apresenta uma enzima chave conhecida como aldose redutase, que converte glicose em sorbitol, apenas quando

a glicose encontra-se elevada no sangue e nos tecidos. Assim, quando há acúmulo de sorbitol em níveis elevados nas células, haverá uma perda da integridade osmótica e danos celulares, resultando em manifestações de complicações diabéticas crônicas. Consequentemente, surge a necessidade do uso de agentes terapêuticos multialvo com vias bioquímicas complementares, no intuito de ser uma abordagem terapêutica no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (Ueda *et al*, 2001, p. 377; Kousaxidis *et al*, 2020, p. 1).

Segundo Ueda *et al*. (2001, p. 377 e 2004, p. 1584), o uso de inibidores da enzima aldose redutase, impedindo a formação do sorbitol, ajudaria a prevenir as complicações geradas pelo diabetes, sendo o ácido elágico um inibidor dessa enzima. O ácido elágico é encontrado nos frutos de *Libidibia ferrea*, mas também se encontra presente em outras plantas medicinais, frutas e vegetais. Assim, o consumo de ácido elágico e seus derivados podem aliviar as complicações diabéticas.

4.2 Avaliação do potencial antidiabético baseado no conhecimento popular

O estudo realizado por Souza *et al*. (2009, p. 609), em ratos Wistar, avaliou a atividade antihiperglicemiante de 5 plantas medicinais usadas popularmente para o tratamento da diabetes e também verificou os efeitos antihiperglicemiantes agudos da metformina. Foram feitos extratos aquosos das folhas de *Costus spicatus* e *chysobalanus icaco*, da entrecasca de *Bumelia sartorum* e *Bowdichia virgilioides* e da casca de *Libidibia ferrea*, que foram testados em uma dose única de 200 mg/Kg. Neste teste, percebeu-se que os extratos aquosos do jucá e *Bowdichia virgilioides* (sucupira) apresentaram atividades antidiabéticas, assim como a metformina na dose de 500 mg/Kg. Assim, por sua atividade antihiperglicemiante, o extrato aquoso da casca de *L. ferrea* reduziu os níveis séricos de glicose confirmando o indicativo popular.

Desde a antiguidade, a humanidade recorre aos recursos naturais disponíveis como forma de tratamento para várias enfermidades e opção de cura. Devido ao fácil acesso, a utilização das plantas medicinais têm sido revelada em diferentes povos, sendo adotada até os dias atuais com o objetivo de gerar melhoria na qualidade de vida das pessoas, assim como a manutenção da saúde (Castro *et al*.,

2020, p. 1). O uso de plantas seja *in natura* ou seca, preparadas por meio do conhecimento e experiência empírica, muitas vezes é a única opção viável para o tratamento de doenças (Guimarães *et al.*, 2021, p. 1).

O Brasil é um país com uma grande biodiversidade, o que influencia diretamente no conhecimento tradicional, quanto ao uso de plantas medicinais (Santos *et al.*, 2012, p. 327). No país, existem muitas espécies nativas que apresentam potencial terapêutico, porém grande parte delas ainda não foram estudadas (Guimarães *et al.*, 2021, p. 1). Por isso, faz-se necessária uma aproximação maior entre o conhecimento empírico e científico porque, por meio deles, é possível estabelecer uma prática terapêutica segura e eficaz (Matos, 2008, p. 1).

4.3 Mecanismos envolvidos na ação hipoglicemiante apresentada pelo extrato de *Libidibia ferrea*

Adicionalmente, Vasconcelos *et al.* (2011, p. 1533) também avaliaram a atividade antihiperglicemiante do extrato aquoso de *Libidibia ferrea*, em doses de 300 e 450 mg/Kg/dia administradas nos ratos diabéticos. Além de parâmetros como alterações de peso corporal, ingestão de água e alimentos, níveis de glicemia em jejum e tolerância oral à glicose, também foram observados os mecanismos pelos quais esse extrato reduz os níveis de glicose no sangue dos ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ).

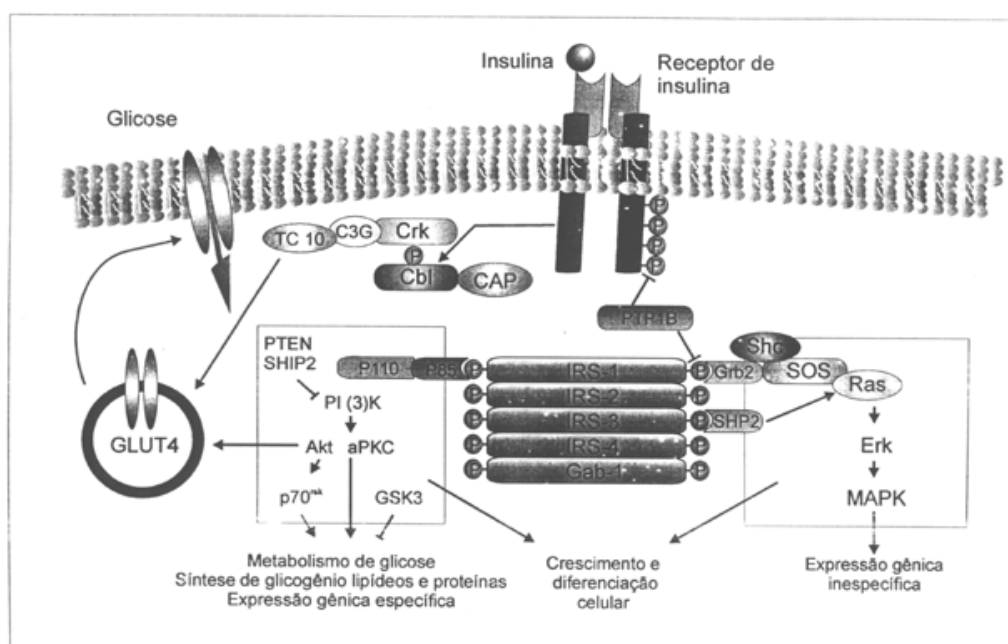
Verificou-se que o extrato gerou uma redução significativa nos níveis de glicemia em jejum, na ingestão alimentar e polidipsia, aumento no ganho de massa corporal e melhora na tolerância oral à glicose, sendo a dose de 450 mg/Kg/dia a que mostrou os melhores resultados. Entre os parâmetros bioquímicos, houve diminuições nos níveis de ureia, ácido úrico, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina, quando comparados ao controle diabético. Ainda entre os parâmetros, foi percebido aumento do colesterol total, triglicerídeos e glicogênio hepático (Vasconcelos *et al.*, 2011, p. 1533).

Os resultados indicaram que a propriedade hipoglicemiante, gerada pelo extrato, é um efeito extra pancreático, pois os níveis de insulina continuaram baixos após o tratamento. Possivelmente sua atuação é na captação de glicose pelo fígado

e músculos, através da ativação da Akt, restaurando a homeostase do balanço energético intracelular devido a inibição da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) (Vasconcelos *et al.*, 2011, p. 1533).

Um ponto principal no metabolismo do DM2 é a fosforilação, ou seja, a adição de um grupo fosfato a uma proteína ou outra molécula de glicose, sendo seus principais potencializadores a proteína quinase B (PKB) e a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3-K) (Sousa e Pardano, 2014, p. 335). A insulina atua por duas principais vias anabólicas nos tecidos periféricos (figura 8): a via IRS/PI3K/AKT, que afeta a captação de glicose, o metabolismo de glicogênio e de lipídeos e a via IRS/MAPK/ERK, que age no crescimento, diferenciação celular e no controle da expressão gênica (Sales *et al.*, 2019, p. 25).

Figura 8. Vias de sinalização da insulina

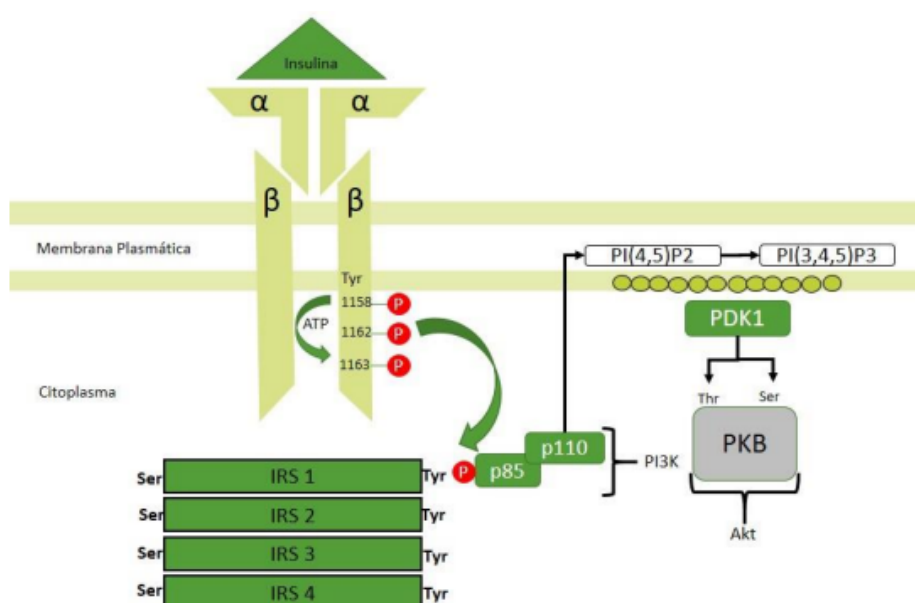


Fonte: Carvalheira *et al.*, 2002.

A sinalização intracelular da insulina começa com sua ligação a um receptor específico de membrana, conhecido por receptor de insulina (IR), que é uma proteína heterotetramérica que apresenta atividade quinase, composta por duas subunidades alfa e duas subunidades beta. A ativação do IR resulta na fosforilação em tirosina de diversos substratos, incluindo os substratos do receptor de insulina 1

e 2 (IRS-1 e IRS-2). Depois da fosforilação em tirosina, os IRS-1 e IRS-2 associam-se à proteína PI3-K, ativando-a. Um dos alvos proteicos da PI3-K é a Akt assim essa proteína desencadeia a fosforilação de fosfoinosítídeos de membrana e o recrutamento da Akt para perto da membrana plasmática. Os fosfoinosítídeos promovem a fosforilação da proteína dependente de quinase (PDK) e a ativam. Ela quando ativa, fosforila a Akt no seu domínio catalítico (Thr308) para ativá-la (figura 9).

Figura 9. Via de sinalização IRS/PI3K/AKT.



Legenda: IRS 1 - receptor de insulina 1, IRS 2 - receptor de insulina 2, IRS 3 - receptor de insulina 3, IRS 4 - receptor de insulina 4, Tyr - Tirosina, Ser - Serina, PKB/Akt - proteína quinase B, PDK1- proteína dependente de quinase 1, PI3K - fosfatidilinositol-3-quinase PIP2 - fosfatidilinositol-4,5-bifosfato, PIP3 - fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, p110 - domínio catalítico do PI3K, p85- subunidade regulatória do PI3K, ATP - Adenosina trifosfato, P- fosfato, Thr- treonina.

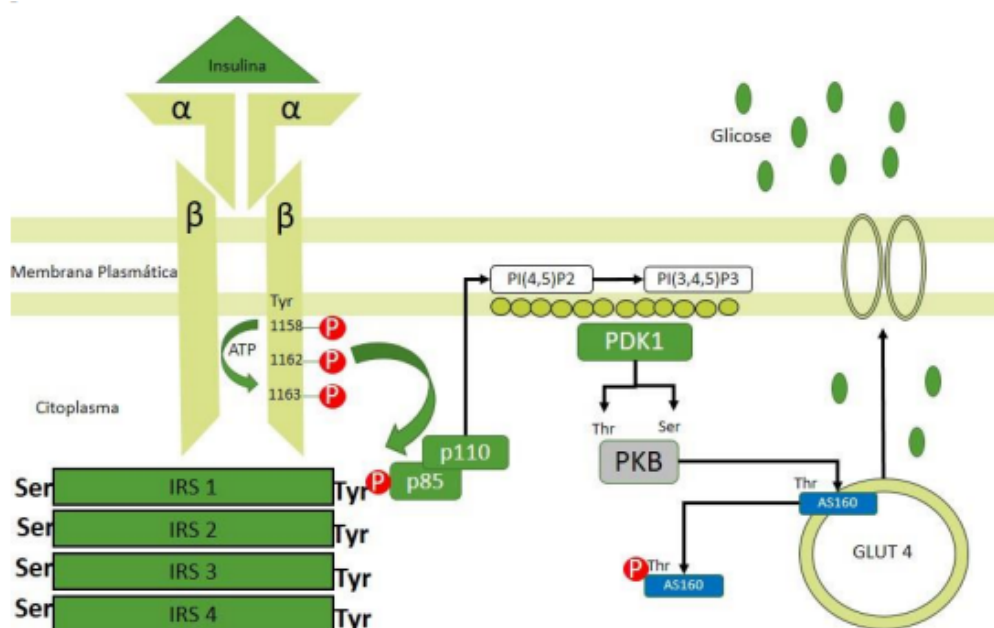
Fonte: Sales *et al.*, 2019.

Então, a proteína quinase B, quando ativada, possui a ativa capacidade de fosforilar e ativar diversos alvos metabólicos. Por exemplo, ela estimula a captação de glicose, síntese de glicogênio e de proteínas no músculo esquelético (Marinho *et al.*, 2013, p. 82). Por isso, a Akt ativa se faz necessária para a regulação da síntese

de glicogênio nos músculos, fígado e adipócitos, como também para a inibição da gliconeogênese. O aumento do glicogênio hepático encontrado nos animais tratados com o extrato aquoso da casca de *Libidibia ferrea* confirma a ação da proteína quinase B sobre a enzima glicogênio sintase, pois uma das proteínas alvo da Akt é a glicogênio sintase quinase 3 (GSK3), um dos substratos do glicogênio sintase. Assim, quando a GSK3 é inativada pela fosforilação via serina 9 gerada pela quinase B é um ponto chave para a síntese de glicogênio (Farese *et al.*, 2005, p. 593; Vasconcelos *et al.*, 2011, p. 1533; Sales *et al.*, 2019, p. 25).

No tecido muscular e adiposo, a fosforilação da Akt é um passo importante para a translocação do GLUT-4 do citosol para a membrana plasmática. A proteína AS160, um dos substratos da proteína quinase B quando fosforilada em treonina 642, se dissocia das vesículas de GLUT-4 e permite a translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática (figura 10) consequentemente nesses tecidos a captação de glicose será aumentada (Sales *et al.*, 2019, p. 25). Também haverá uma redução no catabolismo proteico observado pelo aumento do ganho de massa confirmando os resultados encontrados em Vasconcelos *et al.* (2011).

Figura 10. Captação de glicose por GLUT-4 através da via IRS/PI3K/AKT



Legenda: IRS 1 - receptor de insulina 1, IRS 2 - receptor de insulina 2, IRS 3 - receptor de insulina 3, IRS 4 - receptor de insulina 4, Tyr - Tirosina, Ser - Serina, PKB - proteína quinase B,

PDK1- proteína dependente de quinase 1, PI3K - fosfatidilinositol-3-quinase PIP2 - fosfatidilinositol-4,5-bifosfato, PIP3 - fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, p110 - domínio catalítico do PI3K, p85- subunidade regulatória do PI3K, ATP - Adenosina trifosfato, P- fosfato, Thr - treonina, As160 - proteína, GLUT4 - transportador de glicose 4.

Fonte: Sales *et al.*, 2019.

Segundo Daisy *et al.* (2010, p. 28), as catequinas presentes no extrato do jucá estão associadas com a ativação da proteína quinase B, pois os ratos diabéticos tratados com catequinas isoladas apresentaram uma maior expressão da proteína GLUT-4 no músculo esquelético e de mRNA. Por isso, o extrato aquoso das cascas de *Libidibia ferrea*, rico em catequinas apresentou uma atividade antihiperglicemiante quando estudados nos ratos diabéticos. Também foi observado por Tsuchiya (2001, p. 41) que as catequinas melhoraram a fluidez da membrana dos hepatócitos fato que pode ser observado no estudo de Vasconcelos *et al.* (2011, p. 1533), devido a uma redução dos marcadores bioquímicos AST, ALT, fosfatase alcalina e outros indicando que houve um efeito hepatoprotetor.

A AMPK é uma enzima que induz uma série de eventos intracelulares como forma de resposta à mudança da carga energética celular. Seu papel no metabolismo celular é manter a homeostase energética. Em condições de esgotamento energético, a AMPK inibe o consumo de adenosina trifosfato (ATP) e estimula a geração de ATP. Quando essa proteína se encontra ativada, ela inativa as enzimas acetil CoA carboxilase e 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMG CoA redutase). Sua ativação acontece pela fosforilação do resíduo de treonina 172 localizado no sítio de ativação do domínio catalítico da subunidade α e também por AMP (Junior *et al.*, 2007, p. 120). Assim, quando está ativada, possibilita a oxidação dos ácidos graxos devido a inativação da ACC na tentativa de restaurar o equilíbrio energético. Por isso, no músculo esquelético e no fígado dos animais tratados, indicam uma restauração da homeostase porque a ativação da AMPK foi reduzida e houve um aumento na ativação de ACC (Vasconcelos *et al.*, 2011, p. 1533).

A composição fitoquímica de *L. ferrea* apresenta diversos metabólitos ativos, a partir de partes variadas da planta nos extratos aquosos e hidroalcoólicos da casca do caule, folhas e frutos com a presença de flavonoides, saponinas, taninos, alcaloides, esteroides e outros compostos. Os taninos condensados e hidrolisáveis

são os metabólitos que predominam (Souza *et al.*, 2006, p. 380; Araújo *et al.*, 2014, p. 88; Lima, 2019, p. 1; Gonçalves *et al.*, 2023, p. 1). Por isso, são atribuídas a eles as propriedades antidiabéticas do extrato de *L. ferrea*, porque a combinação das propriedades hipoglicemiantes apresentadas pelas catequinas e a ação inibitória do ácido elágico sobre a aldose redutase fazem com que se tenha de fato uma ação antidiabética significativa, além de também atuar nas complicações do diabetes (Ueda *et al.*, 2004, p. 1584; Vasconcelos *et al.*, 2011, p. 1533). Neste estudo, também foi investigada a toxicidade aguda, crônica e reprodutiva, no qual não foram encontrados sinais de toxicidade nos ratos tratados com os extratos e nenhum comprometimento no desenvolvimento da prole.

4.4 Avaliação da ação pancreática e extra pancreática gerada pelo extrato de *L. ferrea*

Também foi estudado por Hassan *et al.* (2015, 462) a atividade antihiperlipglicemiante de *L. ferrea*. Para esse estudo, foi utilizado um extrato hidroalcoólico das folhas do pau ferro nas doses de 250 e 500 mg/kg. Foram avaliados parâmetros bioquímicos e outros fatores. Percebeu-se uma melhora no perfil glicêmico, a partir de uma combinação de ação pancreática e extra pancreática. Os resultados indicaram que, ao utilizar esse extrato, houve redução dos níveis séricos de glicose e nos níveis de amilase, aumento na secreção de insulina, melhora no perfil lipídico, no estresse oxidativo e na função hepática, mostrando que o extrato da folha apresenta um efeito hepatoprotetor.

Os carboidratos são fontes principais de glicose no sangue, sendo um exemplo deles o amido no qual são hidrolisados pelas enzimas digestivas α -glicosidases e α -amilase. A α -glicosidase está localizada na membrana ciliada do intestino delgado e converte amido e sacarose em moléculas de glicose para facilitar a absorção. Já a α -amilase é localizada na saliva e no suco pancreático e é responsável por clivar as ligações α -1,4 de amilose gerando dextrina, maltose e maltotriose (Balisteiro, 2013, p. 1). A ação dessas enzimas resulta no aumento da glicose pós-prandial, por isso a inibição delas traz benefícios para os pacientes diabéticos. Nesse estudo, foi observado que o tratamento com o extrato de *L. ferrea* inibiu moderadamente a α -amilase e isso pode ser explicado pela presença de compostos fenólicos que inibem a atividade das enzimas digestivas (Summy *et al.*,

2021, p. 1). E também de acordo com Li *et al.* (2007, p. 91), a presença das catequinas no extrato atuam inibindo a α -glicosidase.

Em pacientes com diabetes, a hiperglicemia vem acompanhada de dislipidemia. A insulina tem relação direta com a oxidação de nutrientes e atua no metabolismo dos lipídios, reduzindo a oxidação de gorduras por inibição da lipase hormônio-sensível e estimulando o acúmulo por ativação da lipase lipoproteica (Rezende e Monteiro, 2005, p. 131). Em condições normais, a insulina ativa a lipase lipoproteica, que age sobre os triglicerídeos e promove a sua captação. Porém, no estado diabético, essa lipase não é ativada devido à deficiência de insulina, fazendo com que tenha hipertrigliceridemia. Os triglicerídeos estimulam a secreção de lipoproteína de baixa densidade (LDL) que consequentemente reduz os níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL) (Hassan *et al.*, 2015, p. 462). Por isso, os resultados apresentados de melhora do perfil lipídico foram encontrados no extrato da folha de *L. ferrea*, porque ele atuou aumentando a secreção de insulina.

4.5 Utilização do isolado do jucá como uma alternativa dietética para pacientes diabéticos

No estudo de Cunha *et al.* (2017, p. 68) foi utilizada a semente de *L. ferrea*, e se isolou a galactomanana. O tratamento realizado com esse polissacarídeo indicou uma melhora no perfil glicêmico quando utilizado na dose 10 mg/kg de galactomanana em ratos diabéticos, além de também promover um melhoramento na sensibilidade à insulina nos tecidos adiposos e uma diminuição significativa nos níveis de triglicerídeos no sangue.

Diferente dos outros estudos abordados, Cunha *et al.* (2017, p. 68) trouxe uma abordagem nova e eficaz que pode agradar aos pacientes diabéticos, porque esse isolado vem como um alimento funcional. Existem diversos estudos sobre o uso de galactomananas para várias finalidades terapêuticas e, dentre elas, foram encontrados estudos que trabalharam com ela voltada para diabetes mellitus. Segundo Hamden *et al.* (2010, p. 407), as galactomananas reduzem os níveis de glicose pós-prandial em ratos e, segundo Boers *et al.* (2017, 2049) e Trask *et al.* (2014, p. 1018), elas apresentam o mesmo efeito também em humanos. Alguns estudos acreditam que esse efeito inibitório gerado pela galactomanana sobre a

captação de glicose possa ter relação com a alta viscosidade, no qual leva um retardo no esvaziamento gástrico (Srichamroen *et al.*, 2008, p. 167), diminuindo a absorção intestinal de glicose (Srichamroen *et al.*, 2009, p. 49) e assim gerando a formação de uma barreira ao redor dos alimentos que dificulta o acesso de enzimas como a amilase (Leclerc *et al.*, 1994, p. 914; Slaughter *et al.*, 2002, p. 55; Hamden *et al.*, 2010, p. 407; Trask *et al.*, 2014, p. 1018).

Com um caminho terapêutico promissor para a melhora dos pacientes diabéticos, os estudos indicaram uma relação positiva da atividade antihiperlipidêmica de *Libidibia ferrea*, com a redução dos níveis de glicose no sangue e dos sintomas clínicos apresentados pelos pacientes. Os artigos trouxeram diversas variáveis, em relação ao seu uso da planta como esse agente hipoglicêmico. Baseado nesses estudos farmacológicos, tendo em vista essa atividade hipoglicêmica promissora, Lima *et al.* (2020, p. 95271) e Egito *et al.* (2023, p. 17749) já estão desenvolvendo formas farmacêuticas para o tratamento da diabetes *mellitus*.

Portanto, diante do exposto, a atividade antidiabética, presente no jucá, desempenha um papel fundamental na melhora da qualidade de vida dessas pessoas. Por fim, essa revisão integrativa mostrou a importância de se estudar, de forma mais profunda, sobre a atividade antihiperlipidêmica de *Libidibia ferrea* e seus mecanismos, com a finalidade de uma terapia alternativa para a diabetes *mellitus* e suas complicações.

5. CONCLUSÃO

Diante da importância mundial representada pela diabetes *mellitus*, esta se apresenta como um campo oportuno para estudos e desenvolvimentos de novas terapêuticas. Foi possível observar que ainda existe uma carência de mais estudos sobre o tema, principalmente internacionais. Porém, foram evidenciadas respostas positivas para esse tipo de tratamento, tendo como um ponto forte, além da redução dos níveis de glicose, a sua atuação na melhora das complicações diabéticas. Outro ponto de interesse seria a segurança, em virtude de não terem sido relatados casos de toxicidade; assim o tratamento proporcionado ao paciente seria seguro.

Os artigos que foram incluídos na revisão responderam à questão norteadora da pesquisa, sendo possível perceber que existem evidências positivas da atuação de *Libidibia ferrea* como um agente hipoglicemiante. Contudo, faz-se necessário o esclarecimento dos mecanismos pelos quais ela atua, devido aos poucos estudos que abordam sobre isso na literatura.

Portanto, espera-se que o tema levantado nesta revisão possa aprofundar a compreensão da eficácia da atividade antihiperglicemiante de *Libidibia ferrea* e torná-la mais evidente como uma possível alternativa terapêutica para o tratamento de diabetes. Desta forma, também se espera fomentar mais publicações com foco nessa área e, além disso, que possa servir de base para futuras pesquisas sobre métodos alternativos para tratamento de diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, N. C. O. S.; FURTADO, S. C.; BARCELLOS, J.F. M. **A Narrative Review of *Libidibia ferrea*: Botanical Aspects, Ethnopharmacological Properties, Phytochemical Characteristics, Toxicity, and Experimental Tests**. European Journal of Medicinal Plants, v. 32, n. 12, p. 16-30, dez. 2021. Disponível em: <https://journalejmp.com/index.php/EJMP/article/view/1049/2105>. Acesso em: 17 jan. 2023.
- ALMEIDA, N. C. O. S. **Evidências da ação anti-inflamatória de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz em modelos experimentais in vivo e in vitro: Uma revisão sistemática**. 2022. 106 f. Tese (Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas, Amazonas, 2022. Disponível em: https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/8699/5/Tese_NayanneAlmeida_PPGIBA.pdf. Acesso em: 29 jul. 2023.
- ALVES, M. A *et al.* **A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TERAPIA ALTERNATIVA E SEUS RISCOS À SAÚDE**. Cadernos Camilliani, Cachoeiro de Itapemirim, v. 16, n. 1, p. 1020-1035, mar. 2019. Disponível em: <https://www.saocamilo-es.br/revista/index.php/cadernoscamilliani/article/view/311/161>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019**. Diabetes Care, v. 42, p. 513-528, 2019. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/42/Supplement_1/S13/31150/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes. Acesso em: 17 jan. 2023.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Guide Prevention, Diagnosis, and Treatment for People Living with Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023**. Diabetes Care, v. 41, n. 1, p. 4-31, 2023. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/41/1/4/148029/Standards-of-Care-in-Diabetes-2023-Abridged-for>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- ARAÚJO, A.A., *et al.* **Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone–water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava***. Journal of Ethnopharmacology, v. 156, p. 88–96, out. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874114005509?via%3DIhub>. Acesso em: 29 jul. 2023.
- BALISTEIRO, D..M. **Efeito dos compostos fenólicos de frutas nativas brasileiras na glicemia pós prandial**. 2013. 88p. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, São Paulo, 2013. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9131/tde-05042017-111845/publico/Dissertacao_Diully_Mata_Balisteiro.pdf. Acesso em: 04 fev. 2024.

BASSANI, V. L. *et al.* **Desenvolvimento Tecnológico de Produtos Fitoterápicos.** Revista Fitos, v. 1, n. 1, p. 14-17, jun. 2005. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/19125/6.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 01 nov. 2023.

BERNARDES, M. N. G. *et al.* **NOVOS MEDICAMENTOS ORAIS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. São Paulo, v.9, n.4, p. 9396-9409, abr. 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/9741/3763>. Acesso em: 01 nov. 2023.

BERTONHI, L. G.; DIAS, J. C. R. **Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica.** Revista Ciências Nutricionais Online, v.2, n.2, p.1-10, 2018. Disponível em: <https://unifafibe.com.br/revistasonline/arquivos/cienciasnutricionaisonline/sumario/62/18042018212025.pdf>. Acesso: 18 jan. 2023.

BOERS, H. M. *et al.* **Efficacy of different fibres and flour mixes in South- Asian flatbreads for reducing post-prandial glucose responses in healthy adults.** European Journal of Nutrition, V. 256, P. 2049-2060, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-016-1242-9>. Acesso em: 04 fev. 2024.

BONIL, L. N.; BUENO, S. M. **Plantas Medicinais: Benefícios e Malefícios.** Revista Medicina Unilago, São José do Rio Preto- SP, v. 1, n. 10, p. 1-12, fev. 2017. Disponível em: <http://unilago.edu.br/revista-medicina/artigo/2017/10-plantas-medicinais-beneficios-e-maleficios.pdf>. Acesso em: 08 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa nº 4, de 18 de Junho de 2014.** Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico, Diário Oficial da União, Brasília, DF, p. 1-123, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0004_18_06_2014.pdf. Acesso em: 01 nov. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6a Ed. volume 1. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 13 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 26, DE 13 DE MAIO DE 2014.** Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 10 nov. 2023.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente (MMA). **Espécies Nativas da Flora Brasileira**

de Valor Econômico Atual ou Potencial – Plantas para o Futuro – Região Nordeste, p. 542-547, dez, 2018. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/189688/1/Livro-Nordeste-1-2018.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2023.

BRESOLIN, T. M.B. *et al.* **Desenvolvimento de fitoterápicos a partir das folhas da nogueira-da-índia (*Aleurites moluccanus*): relato de experiência de parceria entre uma Universidade Comunitária e indústrias farmacêuticas nacionais**. Revista Fitos, Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, p. 538-546, 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/48161/tania_mari_belle_et_all.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 21 fev. 2023.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. J.; SAAD, M. J. A. **Vias de sinalização da insulina**. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 46, n. 4, p. 419-425, ago. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/RpxWg3ZnBgR39nXW8zdQxHb/>. Acesso em: 04 fev. 2024.

CASTRO, I. B. *et al.* **Estratégias nutricionais no tratamento do diabetes mellitus: revisão bibliográfica**. Revista Reseach, Society and Development, v. 9, n. 2, p. 1-26, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/338426309_Estrategias_nutricionais_no_tratamento_do_diabetes_mellitus_revisao_bibliografica. Acesso em : 09 fev. 2024.

CONCEIÇÃO, E. C. **Desenvolvimento Tecnológico e Inovação em Fitomedicamentos**. Revista Fitos, Rio de Janeiro, v.14, n.2, p.164, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/48171/e.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 25 mar. 2023.

COSTA, B.B.; MOREIRA, T. A. **Principais aspectos fisiopatológicos e clínicos presentes no Diabetes mellitus tipo I (autoimune)**. Research, Society and Development, v. 10, n. 14, p. 1-7, out. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/21773/19446/263544>. Acesso em: 16 jan. 2023.

CUNHA, A. P. *et al.* **Polysaccharides from *Caesalpinia ferrea* seeds – Chemical characterization and anti-diabetic effects in Wistar rats**. Food Hydrocolloids, v. 65, p. 68–76, abr. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X16306865>. Acesso em: 09 dez. 2023.

DAISY, P. *et al.* **Insulin mimetic impact of catechin isolated from *Cassia fistula* on the glucose oxidation and molecular mechanisms of glucose uptake on streptozotocin-induced diabetic Wistar rats**. Phytomedicine, v. 17, ed. 1, p. 28–36, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711309002736?via%3Dihub>. Acesso em: 04 fev. 2024.

DROZINO, N. R. *et al.* **Breve Revisão: Bioativos de *Libidibia ferrea* e suas Ações em Odontologia.** Arquivos do Mundi, v.21, n. 1, p. 39-47, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/364242829_BREVE_REVISAO_BIOATIVO_S_DE_LIBIDIBIA_FERREA_E_SUAS_ACOES_EM_ODONTOLOGIA_BRIEF_REVIEW_BIOACTIVES_OF_LIBIDIBIA_FERREA_AND_THEIR_ACTIONS_IN_DENTISTRY. Acesso em: 1 dez. 2023.

EGITO, M. S. *et al.* **Obtenção e avaliação das propriedades tecnológicas de granulados à base de *Libidibia ferrea* para atividade anti-hiperglicemiante.** CUADERNOS DE EDUCACIÓN Y DESARROLLO, v.15, n.12, p.17749-17766, dec. 2023. Disponível em: <https://ojs.europubpublications.com/ojs/index.php/ced/article/view/2159>. Acesso em: 08 fev. 2024.

ELSAYED, N. A. *et al.* **9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023.** *Diabetes care* 2023, v. 46, S140–S157, 2023. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S140/148057/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment. Acesso em: 1 dez. 2023.

FARESE, R.V., SAJAN, M.P., STANDAERT, M.L. **Insulin-sensitive protein kinases (atypical protein kinase C protein kinase B/Akt): actions and defects in obesity and type II diabetes.** *Experimental Biology and Medicine*, v. 230, ed. 9, p. 593–605, 2005. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/153537020523000901?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 22 jan. 2024.

FERNANDES, C. N.; BEZERRA, M. M. M. **O Diabetes Mellitus Gestacional: Causa e Tratamento.** *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, v. 14, n. 49, p.127-139, fev. 2020. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/2325>. Acesso em: 30 jul. 2023.

FERREIRA, D. Q. *et al.* ***Libidibia ferrea* (jucá), a Traditional Anti-Inflammatory: A Study of Acute Toxicity in Adult and Embryos Zebrafish (*Danio rerio*).** *Pharmaceuticals*, v. 12, n.175, p.1-15, nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6958445/>. Acesso em: 12 jan. 2023.

FERREIRA, J. V. A *et al.* **Avaliação da Atividade Antimicrobiana e Moduladora do Extrato Etanólico de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz.** *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, v. 21, n. 1, p. 71-82, 2016. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962016000100008. Acesso em: 17 jan. 2023.

FORZZA, R.C. *et al.* **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro, vol. 2, p. 1-830, 2010. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/x5x7v>. Acesso em: 17 jul. 2023.

FREITAS, A. M. M. *et al.* **NOVOS TRATAMENTOS PARA O DIABETES MELLITUS TIPO 2**. Revista Científica da FMC. Vol. 16, n. 2, p. 89-97, 2021. Disponível em: <https://revista.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/506/267>. Acesso em: 01 dez. 2023.

GUIMARÃES, B. M. *et al.* **Práticas terapêuticas com plantas medicinais para o tratamento do Diabetes Mellitus**. Research, Society and Development, v. 10, n.10, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/18874/17039/234494>. Acesso em: 17 jan. 2023

GOMES, Ana Francisca Teixeira. **Estudo in silico de alvos terapêuticos no tratamento do Diabetes Mellitus**. 2023. 121f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2023. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/52690/1/Estudoinsilicoalvos_Gomes_2023.pdf. Acesso em: 01 dez. 2023.

GONÇALVES, R. J. S. *et al.* **Ação cicatrizante de Libidibia ferrea M.: uma revisão integrativa**. Revista de Casos e Consultoria, v. 14, n. 1, p. 1-16, 2023. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/30969/16893>. Acesso em: 17 jan. 2023.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ed., 2006.

HAMDEN, K. *et al.* **Inhibitory effect of fenugreek galactomannan on digestive enzymes related to diabetes, hyperlip- idemia, and liver-kidney dysfunctions**. Biotechnology and Bioprocess Engineering, v. 15, p. 407- 413, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12257-009-3037-9>. Acesso em: 22 jan. 2024.

HASSAN, S. K. *et al.* **Hypoglycemic and antioxidant activities of Caesalpinia ferrea Martius leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats**. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, v. 5, n. 6, p. 462–471, jun. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169115000714/pdf>. Acesso 09 dez. 2023.

HEINZMANN, B. M.; BARROS, F. M. C. **Potencial das Plantas Nativas Brasileiras para o Desenvolvimento de Fitomedicamentos tendo como Exemplo *Lippia alba* (MILL.) N. E. Brown (VERBENACEAE)**. Revista Saúde, Santa Maria, v.33, n.

1, p. 43-48, 2007. Disponível em:
<https://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/6463/3931>. Acesso em: 20 jan. 2023.

HOLANDA, B. F. *et al.* **Polysaccharide-rich extract of *Caesalpinia ferrea* stem barks attenuates mice acute inflammation induced by zymosan: Oxidative stress modulation.** Journal of Ethnopharmacology, v. 267, p. 1-7, mar. 2021. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874120333870>. Acesso em: 30 jul. 2023.

HOLT, R. I. G. *et al.* **The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).** Diabetologia, v.64, n.12, p. 2609–2652, dec.2021. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481000/>. Acesso: 04 fev. 2024.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, p. 1-141, 2021. Disponível em:
<https://idf.org/about-diabetes/resources/>. Acesso em: 30 jul. 2023.

JUNIOR, A. C. S. *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, p. 120-125, out. 2008. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abem/a/zgNGPH7HxByq4rqscCtBRHt/>. Acesso: 05 fev. 2024.

KOUSAXIDIS, A. *et al.* **Aldose reductase and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors as a promising therapeutic approach for diabetes mellitus.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 207, p. 1-42, dec. 2020. Disponível em: Acesso 05 fev. 2024. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523420307145?via%3Dihub>. Acesso: 05 fev. 2024.

LANDGRAF, R. *et al.* **Therapy of Type 2 Diabetes.** Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, Germania, v. 127, p. S73-S92, 2019. Disponível em:
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1018-9106>. Acesso: 30 jul. 2023.

LECLERE, C. J. *et al.* **Role of viscous guar gums in lowering the glycemic response after a solid meal.** American Journal of Clinical Nutrition, v. 59, ed. 4, p. 914- 921, 1994. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002916523195384>. Acesso em: 06 fev. 2024.

LI, T., LIU, J., ZHANG, X., Ji, G. Antidiabetic activity of lipophilic (–)-epigallocatechin-3-gallate derivative under its role of α -glucosidase inhibition. Biomedicine & Pharmacotherapy, v.61, ed. 1, p; 91–96, jan 2007. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332206003337>. Acesso: 04 fev. 2024.

LIMA, M.J.S. *et al.* **Desenvolvimento tecnológico de cápsulas à base de Libidibia Ferrea para terapia Antihiperlipemizante.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 6, n.12, p.95271-95288, dez. 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/21124/16837>. Acesso em: 21 fev. 2023.

LIMA, M. J. S. *et al.* **Libidibia ferrea extract as a promising antidiabetic agent: characterization, pre-clinical analysis and development of pharmaceutical dosage forms.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.4, p. 43644-43666, abr. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/29079/22956>. Acesso em: 21 fev. 2023.

LIMA, M. J. S. **Desenvolvimento de formas farmacêuticas à base do extrato seco da casca do caule de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) como alternativa no tratamento do diabetes mellitus.** 2019.111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/34476/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20Maria%20Joanellys%20dos%20Santos%20Lima.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2023.

LISSI, C. B.; ZANETTI, M. O. B. **Opções farmacoterapêuticas para o manejo do Diabetes Mellitus Tipo 2: revisão da literatura.** Research, Society and Development, v. 12, n. 3, p. 1-13, 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/40605/33138/434356>. Acesso em: 01 dez. 2023.

MACEDO, E. V.; GEMAL, A. L. **A Produção de Fitomedicamentos e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro, v. 90, n. 4, p. 290-297, set. 2009. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/12312/Rev_Bras_Farm_90_290-297.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 21 jan. 2023.

MACEDO, N. S. **Avaliação da inibição de bomba de efluxo pelos extratos etanólicos de *Libidibia ferrea* (Mart. Ex. Tul) LP. Queiroz sobre *Staphylococcus aureus* e sua toxicidade em *Drosophila melanogaster*.** 2022. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/45238/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20Nair%20Silva%20Mac%c3%aado.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2023

MARINHO, R. *et al.* **Efeitos de diferentes intensidades de exercício físico sobre a sensibilidade à insulina e atividade da proteína quinase B/Akt no músculo esquelético de camundongos obesos.** Einstein, v. 12, n. 1, p. 82-89, 2014. Disponível em: https://journal.einstein.br/wp-content/uploads/articles_xml/1679-4508-eins-S1679

[-45082014000100016/1679-4508-eins-S1679-45082014000100016-pt.pdf](#). Acesso em: 08 fev. 2024.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil**. Editora da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, ed. 3, p. 1-394, 2008.

MAZIERO, M.; TEIXEIRA, M. P. **A Expansão da Utilização de Fitoterápicos no Brasil**. In: Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão - SIEPE, 9., 2019, Santana do Livramento. Anais Eletrônicos [...]. Santana do Livramento: Universidade Federal do Pampa, p. 1-6, 2017. Disponível em: https://guri.unipampa.edu.br/uploads/evt/arq_trabalhos/12656/seer_12656.pdf. Acesso em: 25 mar. 2023.

MELO, K. R. *et al.* **Propriedade Cicatrizante de Libidibia ferrea**: Uma revisão. Scientia Amazônia, v. 9, n. 4, CS25-CS35, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/30969/16893>. Acesso em: 10 mar. 2023.

MOREIRA, T. M. S.; SALGADO, H. R. N.; PIETRO, R. C. R. L. **O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 20, n. 3, p. 435-440, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/Jff79JxJ8RktS6ryT7WDXHj/>. Acesso em: 01 dez. 2023.

MUZY, Jéssica *et al.* **Oferta e demanda de procedimentos atribuíveis ao diabetes mellitus e suas complicações no Brasil**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 27, p. 1653-1667, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/zbYv33HhbcPJqss5nGtpK3n/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

NOZAKI, H. *et al.* **Paufferol A, a novel chalcone trimer with a cyclobutane ring from Caesalpinia ferrea mart exhibiting DNA topoisomerase II inhibition and apoptosisinducing activity**. Tetrahedron Letters, v. 48, n. 47, p. 8290–8292, nov. 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004040390701920X>. Acesso em: 26 mar. 2023.

NUNES, L. B. *et al.* **Avaliação do Programa Comportamental em Diabetes mellitus tipo 2: ensaio clínico randomizado**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 28, n. 3, p. 851-862, mar. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/qSHtDpxYfqB6fgFsfjcFpVQ/>. Acesso em: 26 mar. 2023.

OLIVEIRA, G. L. S.; LABRE, M. B. Q.; LABRE, L. V. Q. **Avaliação da Atividade Medicinal da Libidibia ferrea – Uma revisão sistemática**. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 5242-5251, mar./apr., 2022. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/45595/pdf>.

Acesso em: 12 jan. 2023.

PAJE, M *et al.* **PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews**. BMJ 2021,v.372, n. 160, p. 1-36, 2021. Disponível em:

<http://www.bmj.com/lookup/lookup?view=long&pmid=33781993>. Acesso em: 12 nov. 2023.

PETERSMANN, A *et al.* **Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus**. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019, v. 127, p. 51-57, 2019. Disponível em:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1018-9078>.

Acesso em: 30 jul. 2023.

REGO, A. G. S.; REIS, L. C. M.; SILVA, S. L. **Fitomedicamentos Utilizados na Medicina Popular e suas Potencialidades Pouco Exploradas**. Research, Society and Development, v. 10, n. 16, p. 1-9, dez. 2021. Disponível

em:https://www.researchgate.net/publication/356976910_Fitomedicamentos_utilizados_na_medicina_popular_e_suas_potencialidades_pouco_exploradas. Acesso em:

21 jan. 2023.

REZENDE, F.A.C.; MONTEIRO, J.B.R. **Body composition: influence on insulin action, leptin, lipoproteic-and hormone-sensitive lipase**. Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.= J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 30, p. 131-141, dez. 2005. Disponível em: http://sban.cloudpaine.com.br/files/revistas_publicacoes/112.pdf.

Acesso em: 22 jan. 2024.

RIBEIRO, D. R. *et al.* **Prevalência de Diabetes Mellitus e Hipertensão em Idosos**. Revista Artigos. Com, v. 14, p. 1-6, 2020. Disponível em:

<https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/2132/1208>. Acesso em: 13 jan. 2023.

ROSA, R. R. P. A. **Tratamento do Diabetes Mellitus**. Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 9, n. 1, art. 4, p. 82-105, jan./abr. 2022. Disponível

em:<http://www4.unifsa.com.br/revista/index.php/saudeemfoco/article/view/2472>.

Acesso em: 01 dez. 2023.

SALES, B. C. C.; TERRA, M. C.; PAULA, F. B. A. **SINALIZAÇÃO MEDIADA PELA INSULINA EM VIAS ANABÓLICAS**. Farmácia Generalista, v. 1, n. 2, p. 25-45, 2019. Disponível em:

<https://publicacoes.unifal-mg.edu.br/revistas/index.php/revistafarmaciegneralista/article/view/1087>. Acesso em: 22 jan. 2024.

SANTOS, M. M.; NUNES, M.G.S e MARTINS, R. D. **Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes**. Revista brasileira de plantas medicinais, v. 14, n.2, p.327-334, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/MbK8PNkznz9Gvp4WqXfj5ny/>. Acesso em: 12 jan. 2023.

SAWADA, L. A. *et al.* **Libidibia ferrea Mature Seeds Promote Antinociceptive Effect by Peripheral and Central Pathway: Possible Involvement of Opioid and Cholinergic Receptors**. BioMed Research International, v. 2014, p. 1-11, abr. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016940/>. Acesso em: 12 jan. 2023.

SILVA, A. H.; SANTOS, E. A. V.; SILVA, K. N. **Estudo Farmacobotânico de folhas Libidibia ferrea (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz (FABACEAE-CAESALPINIOIDEAE)**. III Congresso Nacional de Pesquisa e Ensino em Ciências (CONAPESC), p. 1-12, 2018. Disponível em: https://editorarealize.com.br/editora/anais/conapesc/2018/TRABALHO_EV107_MD1_SA17_ID316_28052018090105.pdf. Acesso em: 08 fev. 2024.

SILVA, D. M. **Análise da base teórico conceitual do curso de especialização em gestão da inovação em fitomedicamentos de Farmanguinhos/Fiocruz**. 2020. 214 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Educação Profissional em Saúde) – Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/43279/Denise_Silva_EPSJV_Mestrado_2020.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 21 jan. 2023.

SILVA, R.M.F. **Peperomia pellucida L. (H.B.K.): Obtenção Tecnológica de Formas Farmacêuticas**. 2010. 186 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/2908/1/arquivo1166_1.pdf. Acesso em: 21 fev. 2023.

SLAUGHTER, S. L. *et al.* **The effect of guar galactomannan and water availability during hydrothermal processing on the hydrolysis of starch catalysed by pancreatic α -amylase**. Biochimica et Biophysica Acta, v. 1571, ed. 1, p. 55-63, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030441650200209X>. Acesso em: 21 jan. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020)** / Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, p. 1-491, 2020. Disponível em:

<https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasil-eira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2023.

SOUSA, I. J. O. *et al.* **A Diversidade da Flora Brasileira no Desenvolvimento de Recursos de Saúde**. Revista Uningá Review, v. 31, n.1, p.35-39, jul-set..2017. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/2048/1640>. Acesso em: 18 mar. 2023.

SOUZA, A. K. A. *et al.* **Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos**. Revista de Ciências Médicas, v. 30, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1151684/5075-23839-1-pb.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2023.

SOUZA, R. A. L.; PARDONO, E. **BREVE RELATO DA RESISTÊNCIA À INSULINA E OS BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO RESISTIDO INTENSO NO DIABETES TIPO 2**. Revista Saúde e Pesquisa, v. 7, n. 2, p. 335-340, maio/ago. 2014. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/3449/2383>. Acesso em: 19 jan. 2024.

SOUZA, V. H. *et al.* **Avaliação do potencial antidiabético de cinco plantas medicinais em ratos**. Latin American Journal of Pharmacy, v. 28, n. 4, p. 609-612, 2009. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/4/LAJOP_28_4_2_7_EUGP56F508.pdf. Acesso em: 09 dez. 2023.

SOUZA, A. B. *et al.* **No clastogenic activity of Caesalpinia ferrea Mart.(Leguminosae) extract on bone marrow cells of Wistar rats**. Genetics and Molecular Biology, v. 29, n. 2, p. 380-383, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/gmb/a/kqmsXwLBf4xXPYj5dchCL8L/>. Acesso em: 04 fev. 2024.

SRICHAMROEN, A. *et al.* **The modifying effects of galactomannan from Canadian-grown fenugreek (Trigonella foenum- graecum L.) on the glycemic and lipidemic status in rats**. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, v. 43, ed. 3, p. 167-174, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2581758/#:~:text=Overall%2C%20this%20study%20demonstrated%20that,abdominal%20fat%20in%20normal%20rats>. Acesso em: 21 jan. 2024.

SRICHAMROEN, A. *et al.* **In vitro intestinal glucose uptake is inhibited by galactomannan from Canadian fenugreek seed (Trigonella foenum graecum L.) in genetically lean and obese rats**. Nutrition Research, v. 29, ed. 1, p. 49-54, 2009.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0271531708002509>. Acesso em: 21 jan. 2024.

SUMMY, E. H. *et al.* **INIBIÇÃO DA α -AMILASE E α -GLUCOSIDASE DIGESTIVAS POR EXTRATOS AQUOSOS DAS FOLHAS DE GUABIROBEIRA (*Campomanesia xanthocarpa*).** Seminário de Iniciação Científica - SIC, 31., 2021, Santa Catarina. Anais Eletrônicos [...]. Santa Catarina: Universidade do Estado de Santa Catarina, p. 1-2, 2021. Disponível em:

https://www.udesc.br/arquivos/udesc/id_cpmenu/14605/30_16341505593722_14605.pdf. Acesso em: 21 jan. 2024.

TEIXEIRA, P. C. C.; VILLAS BOAS, G. K. **O Território e o Desenvolvimento de Fitomedicamentos no Brasil.** Revista Fitos, Rio de Janeiro, v. 5, n. 01, p. 35–45, 2010. Disponível em:

<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/16021/24.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 20 jan. 2023.

TRASK, L. E. *et al.* **Treatment with novel galactomannan derivative reduces 2-hour postprandial glucose excursions in individuals with type 2 diabetes treated with oral medications and/or insulin.** Journal of Diabetes Science and Technology, v. 8, p. 1018-1022, 2014. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455361/>. Acesso em: 23 jan. 2024.

TSUCHIYA, H. *et al.* **Stereospecificity in membrane effects of catechins.**

Chemico-Biological Interactions, v. 134, ed. 1, p. 41–54, 2001. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279700003082>. Acesso em: 22 jan. 2024.

UEDA, H. *et al.* **Aldose reductase inhibitors from the fruits of Mart.**

Phytomedicine, v. 8, n. 5, p. 377–381, set. 2001. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711304700549>. Acesso em: 20 jan. 2024.

UEDA, H. *et al.* **Effects of Ellagic Acid and**

2-(2,3,6-Trihydroxy-4-carboxyphenyl)ellagic Acid on Sorbitol Accumulation in Vitro and in Vivo. Biol. Pharm. Bull, v. 27, n. 10, p. 1584—1587, jul. 2004.

Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/27/10/27_10_1584/article.

Acesso em: 09 dez. 2023.

VASCONCELOS, C. F. B. *et al.* **Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on**

streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. Journal of Ethnopharmacology, v. 137, p. 1533– 1541, 2011. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874111006325/pdf>. Acesso em: 09 dez. 2023.

VEIGA JÚNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. **Plantas medicinais: cura segura?**. Química Nova, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/CHhqMPvgfDyKcv9XD3HSBsc/>. Acesso em: 20 jan. 2023.

WALTER, L. S. **Tratamentos pré-germinativos e crescimento inicial de Libidibia ferrea (Mart. ex Tul.) L. P. Queiroz**. 2017. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Florestal) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife. Disponível em: http://www.engenhariaflorestal.ufrpe.br/sites/ww4.deinfo.ufrpe.br/files/TCC_2017_LET%C3%8DCIA%20SIQUEIRA%20WALTER_Tratamentos%20pr%C3%A9-germinativos%20e%20crescimento%20inicial%20de%20Libidibia%20ferrea.pdf. Acesso em: 29 jul. 2023.

WALTER, L. S. *et al.* **Influência de tratamentos pré-germinativos e crescimento inicial de plântulas de Libidibia ferrea**. Pesquisa Florestal Brasileira, Colombo, v. 38, p. 1-6, 2018. Disponível em: <https://pfb.cnpf.embrapa.br/pfb/index.php/pfb/article/view/1684/818>. Acesso em: 21 fev. 2024.

APÊNDICE A - Identificação dos estudos selecionados para a Revisão Integrativa

Autores/Ano de publicação	Título	Objetivos	Resultados	DOI
Ueda, H. <i>et al.</i> , 2004	Effects of Ellagic Acid and 2-(2,3,6-Trihydroxy-4-carboxyphenyl)ellagic Acid on Sorbitol Accumulation <i>in Vitro</i> and <i>in Vivo</i>	Verificar a atividade inibitória do ácido elágico e ácido 2-(2,3,6-trihidroxi-4-carboxifenil) elágico contra a aldose redutase (AR), por meio da quantificação do acúmulo de sorbitol.	Os resultados indicaram que a atividade inibitória do ácido elágico (EA) e seus derivados contra a aldose redutase influenciou na diminuição do acúmulo de sorbitol. Assim, consumir frutas e vegetais ricos em EA podem aliviar as complicações da diabetes.	10.1248/bpb.27.1584
Souza, V. H. <i>et al.</i> , 2009	Avaliação do Potencial Antidiabético de Cinco Plantas Medicinais em Ratos.	Avaliar o potencial antihiperglicemiante de cinco plantas usadas popularmente para diabetes.	Por meio do estudo pode-se perceber que os extratos aquosos de <i>Libidibia ferrea</i> e <i>Bowdichia virgilioides</i> apresentam um potencial antidiabético.	

Vasconcelos, C.B.F <i>et al.</i> , 2011	Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of <i>Caesalpinia ferrea</i> Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats	Avaliar as propriedades hipoglicêmicas e explicar os mecanismos pelos quais o extrato aquoso da casca do caule de <i>Libidibia ferrea</i> reduz os níveis de glicose no sangue em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina por meio das vias enzimáticas da proteína quinase B (PKB/Akt), proteína ativada por AMP (AMPK) e Acetil-CoA carboxilase (ACC).	O extrato aquoso da casca do caule de <i>Libidibia ferrea</i> reduziu os níveis de glicemia e melhorou o estado metabólico dos animais. Também foi percebido que a P-Akt aumentou no músculo esquelético e no fígado o que gerou uma melhora no estado metabólico. Por fim, percebeu-se que tanto a P-AMPK quanto a ACC foram encontradas reduzidas.	https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.08.059
Hassan, S.K <i>et al.</i> , 2015	Hypoglycemic and antioxidant activities of <i>Caesalpinia ferrea</i> Martius leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats	Analisar os efeitos antidiabéticos e antioxidantes do extrato hidroalcoólico das folhas de <i>Libidibia ferrea</i> em ratos diabéticos e normais induzidos por estreptozotocina (STZ).	A administração oral do extrato da folha de <i>L. ferrea</i> diminuiu a glicose sérica elevada, a-amilase, níveis de função hepática assim como aumentou de forma significativa os níveis séricos de insulina, proteína total e peso corporal, bem como melhorou o perfil lipídico devido ao diabetes. Também foi percebido aumento da glutathione peroxidase,	https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.03.004

			superóxido dismutase, catalase e glutathione reduzida além de redução nos níveis de peroxidação lipídica no fígado e pâncreas dos ratos diabéticos.	
Cunha, A.P <i>et al.</i> , 2017	Polysaccharides from <i>Caesalpinia ferrea</i> seeds e Chemical characterization and anti-diabetic effects in Wistar rats	Caracterizar a semente do jucá e investigar seus efeitos no controle de DM2 induzido por estreptozotocina em ratos.	.Percebeu-se que a galactomanana presente na semente do jucá reduziu a hiperglicemia em ratos diabéticos além de diminuir de forma significativa o TAG sérico. Estes resultados sugerem o potencial uso dele como alimento funcional para o tratamento do DM2.	https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.10.039

Fonte: Autoria própria, 2024.