Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.10, 2024
ISSN 2178-6925

ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA DE FLAVONOIDES: REVISÃO INTEGRATIVA

ANTIDIABETIC ACTIVITY OF FLAVONOIDS: INTEGRATIVE REVIEW

Anyele Ramos da Silva
Farmacêutica Generalista, Universidade Federal do Amazonas
Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais
E-mail: anyramos666@gmail.com

Juciane Carvalho Afilhado
Farmacêutica Generalista, UFAM-ICET
Pós Graduada em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica-ICTQ
Responsável Técnica Rede de Farmácias Ultra Popular
E-mail: jucarvalhoafilhado@gmail.com

Eldon Carlos dos Santos Colares
Farmacêutico- Instituto Esperança de Ensino Superior
Grupo de Pesquisa em Eletrocatálise e Química Bioinorgânica-UFRJ
Grupo de Pesquisa de Materiais Eletrocatalíticos e Alelopatia (MEA) Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)
E-mail: eldon.colares@hotmail.com

Mateus Feitosa Santos
Farmacêutico Generalista, Universidade Federal do Amazonas
Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais
Laboratório de fitoquímica e Semissíntese FITOPHAR-UFAM-FCF
Grupo de Pesquisa em Eletrocatálise e Química Bioinorgânica-UFRJ
Grupo de Pesquisa de Materiais Eletrocatalíticos e Alelopatia (MEA) Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)
E-mail: mateusfeitosa035@gmail.com

Sabrina dos Santos Souza
Química- FAMETRO Manaus
Mestre em Ciências e Tecnologia para Recursos Amazônicos-PPGCTRA-UFAM
Email: sabrinaquimica1@gmail.com

RESUMO

O diabete mellitus é caracterizado por ser uma doença crônica decorrente de um nível elevado de glicose no sangue (hiperglicemia), que ocorre quando o organismo não produz o hormônio insulina suficiente. Um dos métodos naturais para controle do diabetes é o uso de produtos bioativos ricos em substâncias conhecidas como flavonoides. Este estudo consiste em uma revisão do tipo integrativa e descreve acerca da a atividade antidiabética dos flavonoides. Foram selecionados 14 artigos publicados no período de 2000 a 2018. Em todos os trabalhos selecionados os flavonoides apresentaram-se ativos na diminuição de índices glicêmicos e no tratamento do diabetes.

Palavras-chave: Diabetes, Flavonoides, Produtos Bioativos

ABSTRACT

Diabetes mellitus is characterized as a chronic disease resulting from high blood glucose levels (hyperglycemia), which occurs when the body does not produce enough of the hormone insulin. One of the natural methods for controlling diabetes is the use of bioactive products rich in substances known as flavonoids. This study consists of an integrative review and describes the antidiabetic activity of flavonoids. Fourteen articles published between 2000 and 2018 were selected. In all the selected studies, flavonoids were shown to be active in reducing glycemic indices and in the treatment of diabetes.

Keywords: Diabetes, Flavonoids, Bioactive Products

1. INTRODUÇÃO

O diabete mellitus é caracterizado por ser uma doença crônica decorrente de um nível elevado de glicose no sangue (hiperglicemia), que ocorre quando o organismo não produz o hormônio insulina suficiente (Defronzo et al, 2015). O diabetes tem mostrado um aumento alarmante nas três últimas décadas de sua prevalência de morbidade e mortalidade, que compromete a qualidade de vida das pessoas que são acometidas pela mesma (Gomes, 2011; Chang, 2013).

As plantas medicinais a milhares de anos atrás tem apresentado um importante papel na prevenção e tratamento de doenças na humanidade e continuam sendo fonte de inovação para desenvolvimento de novas drogas (Marmitt, 2015). Na flora medicinal são encontradas uma diversidade de espécies vegetais que possuem ação contra o diabetes mellitus na literatura, apenas um terço de uma estimativa de 1200 plantas com atividade antidiabética com base na etnofarmacologia foram estudas e tiveram sua comprovação cientifica (Megraj, 2010; Cho, 2018).

Dentre os compostos ativos antidiabéticos têm-se destacados polissacarídeos, proteínas, esteróides, terpenóides, alcalóides, flavonóides, glicosídeos, triterpenos, óleos, vitaminas, saponinas, peptídeos e aminoácidos (Abdel-Hassan et al, 2000). De acordo com Megraj, (2010) os flavonoides presentes nas plantas como metabólitos secundários que desempenham atividades de proteção contra agentes oxidantes, pigmentação de frutos e flores e regulação do crescimento vegetal apresentam ação antidiabética.

Mesmo não sendo sintetizados pelo ser humano, os flavonoides interagem no sistema biológicos mesmo. Por serem relativamente estáveis e isso lhes proporciona resistência contra oxidação, altas temperaturas e variações de acidez (Kumar; Pandey, 2013; Chang, 2013).

Nesse sentido o objetivo desta revisão é descrever por meio de estudos realizados anteriormente pela literatura sobre a atividade antidiabética dos flavonoides.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa realizada por meio da coleta de dados e do aprofundamento sobre a Atividade Antidiabética de Flavonoides, mediante consulta em base em dados confiáveis e em plataformas científicas de pesquisa afim de fundamentar e compilar os dados acerca do tema com os objetivos propostos no trabalho (Gonçalves.,2020).

A Revisão integrativa possui o objetivo de: identificar, analisar e sintetizar resultados de um mesmo assunto a partir de outros estudos independentes corroborando para uma análise técnica e cienciométrica acerca do tema proposto em tese (Gonçalves.,2020).

Foram selecionados artigos de produção científica publicados no período de tempo de 2000 à 2018, gratuitos, obtidos em plataformas confiáveis como: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Portal CAPES, SciFinder e PubMed.

Para obtenção dos artigos, foi realizada uma pesquisa por meio da utilização dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Flavonoides, Diabetes, Perfil Químico, Plantas Medicinais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Foram selecionados quatorze artigos cujos os resultados foram favoráveis nos resultados dos flavonoides na atividade antidiabética. Porém, dois artigos não foram incluídos, pois obtiveram-se resultados inconclusivos, havendo necessidade de novos estudos. No quadro 1 tabela estão apresentados trabalhos cujos resultados foram positivos para seus estudos realizados com algumas espécies de plantas.

Quadro 1: Artigos selecionados para escrita do artigo

TÍTULO	AUTOR	CONCLUSÃO
De rutina y trigonelina em extractos de hojas de *Bauhinia forficata pruinosa* y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos.	TOLOZA-ZAMBRANO et al, (2015)	Os resultados deste estudo permitiram a identificação qualitativa e quantitativa do flavonóide rutina e do alcaloide trigonelina nas infusões de folhas de *B. forficata*. Além disso, foi demonstrado o leve efeito hipoglicêmico de uma infusão de folhas de *B. forficata* em pacientes com pré-diabetes e DM2. Portanto, *B. forficata* subsp. *Pruinosa* pode ser eficaz no tratamento complementar de DM2 e pré-diabetes, e tem potencial para desenvolvimento de um fitoterápico.
Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos por aloxano y capacidade antioxidante in vitro de extractos de *Bauhinia kalbreyeri Harms*	MURILO, E. et al, (2006).	Observaram-se diferenças significativas após 1 e 2 horas da administração do tratamento. Os efeitos experimentais através da ANOVA e do teste de LSD, identificou a insulina como o único método que diminuiu os níveis de glicose, diferindo de todos os outros tratamentos. A dose de 1.000 mg/kg do extrato reduziu significativamente os níveis de glicose no sangue, porém não conseguiu manter seus níveis baixos no decorrer do tempo, sugerindo que o extrato da planta não atua no DM1, mas que metabólitos secundários da planta funcionariam melhor no DM2.
Bauhinia variegata leaf extract: An effective treatment option in type I and type II diabetes	KULKARNI et al, (2016).	Os níveis de glicose plasmática diminuíram significativamente em ambos os tipos de diabetes após o tratamento com EA por 28 dias e os resultados do TOTG sustentam esse achado. Em contrapartida, não foram encontradas alterações significativas do nível de insulina no plasma. A utilização do EA na dose de 1000 mg/kg mostrou melhora máxima na tolerância à glicose quando em comparação com animais diabéticos e seu efeito foi tão bom como o de glipizida
Glucose lowering effect of aqueous extract of Bauhinia tomentosa L. on alloxan induced type 2 diabetes mellitus in Wistar albino rats.	DEVAKI, K. et al, (2011).	O fármaco antidiabético padrão glibenclamida e extrato aquoso (300mg/kg) reduziram significativamente o nível de glicose no sangue em ratos diabéticos, mas não ao nível de ratos do controle. Tratamento de ratos diabéticos com *B. tomentosa* reduziu significativamente os parâmetros de glicose, insulina e HbA1c, e isso se deve à melhoria do controle glicêmico. O extrato aumentou significativamente o nível total de proteínas e glicogênio no fígado de ratos diabéticos. Os resultados acima indicaram a eficácia antidiabética do extrato da folha de *B. tomentosa.*
Extract of Bauhinia vahlii Shows Antihyperglyce mic Activity, Reverses Oxidative Stress, and	ELBANNA et al, (2017).	Apenas o DEE exibiu atividades antioxidantes e anti-hiperglicêmicas *in vitro* e sua administração oral em ambas as doses

Protects against Liver Damage in Streptozotocininduced Diabetic Rats.		resultou em redução significativa na glicemia de jejum e HbA1c. Além disso, o exame histopatológico e a dosagem de transaminase sérica de aspartato e alanina transaminase mostraram que o DEE protegeu o fígado de sinais de patogênese quando comparado aos animais diabéticos não tratados e aqueles tratados com metformina.
Antidiabetic Activity of Bauhinia forficata Extracts in Alloxan-Diabetic Rats	LINO, C. S. et al, (2004).	Em conclusão, os resultados mostraram que a glibenclamida, bem como os extratos vegetais quando administrados por gavagem, reduziram significativamente os níveis de glicose. Além disso, houve alterações significativas nos níveis séricos de lipídios (triglicérides, colesterol total e HDL), do grupo diabético tratado quando comparado ao controle diabético. O extrato foi eficiente na redução da glicemia.
Hypoglycemic effect of Bauhinia cheilandra in rats	ALMEIDA, et al, (2006).	O extrato inibiu o aumento nos níveis de glicose no sangue significativamente após administração de glicose. Além disso, em ratos diabéticos induzidos por aloxano, o extrato mostrou uma queda significativa e considerável no nível de glicose no sangue. O tratamento subagudo com o extrato nos ratos diabéticos induzidos por aloxano produziu uma redução consistente na glicose do sangue. Juntos, esses resultados preliminares indicaram que o extrato metanólico das folhas de *B. cheilandra* apresento uma determinada atividade hipoglicêmica significativa.
Anti-hyperglycemic and liver protective effects of flavonoids from *Psidium guajava* L. (guava) leaf in diabetic mice	ZHU et al, (2021).	Um método de extração simples e de extração líquido-líquido foi usado para obter flavonóides de folhas de goiaba. A pureza dos dois principais antidiabéticos compostos, guaijaverina e avicularina, foram significativamente aumentados nos extratos de flavonóides. Além disso, os flavonóides da folha de goiaba mostraram significativa hipoglicemia, hipolipemia e proteção hepática efeitos na diminuição de FBG, OGTT, HOMA-IR, TC séricos, TG e LDL-C, e índices hepáticos e renais, além de melhorar a função das células β das ilhotas e morfologia de hepatócitos em camundongos diabéticos.
Effects of *Bauhinia forficata* on glycaemia, lipid profile, hepatic glycogen content and oxidative stress in rats exposed to Bisphenol A.	PINAFO et al, (2019).	A Bauhinia forficata foi capaz de reduzir os níveis de glicose induzidos pelo BPA, também evitou a elevação precoce da glicose em animais de controle e expostos ao BPA após o teste de provocação de glicose. Demonstrou possuir propriedades hipoglicemiantes e antioxidantes capazes de minimizar os efeitos do BPA.

Anti-diabetic properties of three common *Bidens pilosa* variants in Taiwan. *Phytochemistry*	CHIEN, et al*,* (2009).	Em longo prazo, dose única, do extrato bruto de *B. pilosa* var. *radiada* (BPR) obteve maior atividade hipoglicemiante e na liberação de insulina do que as outras duas variedades. Cytopiloyne isolado foi mais efetivo ente os três poliacetilenos encontrados. Extratos de BPR e cytopiloyne reduziram significativamente o percentual de hemoglobina glicosilada em ratos.
Anti-hyperglycemic effects and mechanism of *Bidens pilosa* water extract.	HSU, et al, (2009).	O extrato testado elevou os níveis séricos de insulina e como consequência reduzir a glicemia. Possuiu efeito protetor das células das ilhotas pancreáticas.
Efeito do extrato rico em polifenóis da folha de *Syzygium Cumini (L.) Skeels* sobre o diabetes induzido por estresse oxidativo.	CHAGAS, (2018)	Inibição da MTP hepática, que pode ser responsável pelo efeito anti hipertrigliceridêmico de *S. cumini* e antidiabética
Brazilian Morus nigra attenuated hyperglycemia, dyslipidemia, and proooxidant status in alloxaninduced diabetic rats.	JUNIOR et al, (2017).	Com a administração oral do extrato etanólico das folhas de Morus nigra para o grupo experimental de ratos diabéticos ocorreu uma redução de 33% nos níveis de glicemia, após 15 dias de tratamento, comparando com o grupo controle diabético. Quanto ao perfil lipídico a maior dose do extrato promoveu uma diminuição de 80% do colesterol total.

Fonte: Os autores., (2024)

Observando os resultados percebeu-se que gênero *Bauhinia* tem apresentaram atividades antidiabéticas e hipoglicemiantes. Segundo Domingos; Junior, (2016); Salvi et al*,* (2016); Brasil, (2017) a utilização crescente pelas pessoas no controle de sua saúde e combate a doenças, compõe a lista de plantas mais utilizadas e diversas pesquisas comprovam sua eficácia, mas é necessário que mais estudos farmacológicos sejam realizados com algumas espécies nativas, para que possam ter suas propriedades medicinais comprovadas (Matsui, 2007).

Diante da grande variedade de espécies da *Bauhinia* é comum observar as pessoas confusas quanto ao seu uso medicinal e cada tipo apresenta princípios medicinais distintos. Alguns associam as propriedades das plantas as suas características visuais, porém as espécies se assemelham. Assim, a botânica torna-se indispensável para a distinção dos tipos e conceitos simples devem ser de conhecimento da população, para a correta diferenciação. E

mesmo diante do amplo consumo popular a ANVISA ainda não regulamentou as espécies desta planta medicinal, mas encontra-se na lista de interesse do SUS.

Os ensaios clínicos realizados por Chagas (2018) na espécie *Syzygium cumini* evidenciou que a espécie apresentou uma importante atividade antioxidante, esses resultados a foram superiores aos obtidos por (Santos et al, 2014) uma das principais explicações para tal atividade antidiabética dos estudos realizados por Chagas (2018) é que a via de inibição da MTP hepática pode ser responsável pelo efeito ati-hipertrigliceridêmico de *S. cumini* e antidiabética.

Segundo Xiao, (2017), os efeitos hipoglicêmicos e protetores hepáticos dos flavonóides da folha de goiaba foram medidos em uma dieta rica em gordura camundongo diabético induzido por STZ modelo. Os flavonóides da dieta, especialmente os glicosídeos, foram os mais importantes fitoquímicos dietéticos para todos os fins, e demonstrou têm uma gama de atividades biológicas.

Estudos realizados anteriormente por Ouyang et al*,* (2016); Zhu et al, (2017) observaram que guaijaverina e avicularina foram os principais ingredientes hipoglicemiantes em folha de goiaba, e seus mecanismos hipoglicemiantes também foram estudados *in vitro*.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, esta por meio desta revisão é possível afirmar que os flavonoides presentes em diversas espécies de plantas medicinais têm grande importância na atividade antidiabética, podendo ser uma alternativa de tratamento para o diabetes, doença que vem acometendo cada vez mais cedo a população

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-HASSAN IA, ABDEL-BARRY JA, MOHAMMEDA ST 2000. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of Citrullus colocynthis fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. **J Ethnopharmacology** 71:325-330.

ALMEIDA, E. R. et al. Hypoglycemic effect of Bauhinia cheilandra in rats**.** **Fitoterapia**, v. 77, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Projeto promoção da saúde**: declaração de Alma-Ata, carta de Otawa, declaração de Adelaide, declaração de Sundsvall,

declaração de Santa Fé de Bogotá, declaração de Jacarta, rede dos mega países, declaração do México. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

CHAGAS, V. T **Efeito do extrato rico em polifenóis da folha de *Syzygium cumini* (L.) Skeels sobre o diabetes induzido por estresse oxidativo.** São Luís, 2018, 130 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) –Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão.

CHANG, C. L. T. et al. Herbal Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus: Chemistry, Biology, and Potential Application of Selected Plants and Compounds. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.** v. 2013.

CHO, N. H., SHAW, J. E., KARURANGA, S., HUANG, Y., DA ROCHA FERNANDES, J. D., OHLROGGE, A. W., & MALANDA, B. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 138, 271–281, 2018.

DEFRONZO, R. A.; et al. International Textbook of Diabetes Mellitus. 4 Ed. **Wiley- Blackwell**, 2015.

DEVAKI, K. et al. Glucose lowering effect of aqueous extract of Bauhinia tomentosa L. on alloxan induced type 2 diabetes mellitus in wistar albino rats. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v. 2, 2011.

ELBANNA, A.H. et al. Extract of Bauhinia vahlii Shows Antihyperglycaemic Activity, Reverses Oxidative Stress, and Protects against Liver Damage in Streptozotocininduced Diabetic Rats. **Pharmacognosy magazine**, v. 13, 2017.

GOMES, M. B.; COBAS, R. Diabetes mellitus. In GROSSI, S. A. A.; PASCALI, P. M. Organizadoras. **Cuidados de Enfermagem em Diabetes Mellitus**. São Paulo: A. C. Farmacêutica; p.1-12. 2011.

GONÇALVES, JONAS RODRIGO. **Manual de Artigo de Revisão de Literatura.** Brasília: Processus, 2020.

JOHNSTON, R.; et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment, No. 21. Southampton (UK): **NIHR Journals Library**; p. 23-29, Jan, 2017.

KULKARNI, Y. A. GARUD, M. S. Bauhinia variegata (Caesalpiniaceae) leaf extract: Na effective treatment option in type I and type II diabetes. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Índia, v. 83, 2016.

KUMAR S; PANDEY AK, "Conteúdo fenólico, poder redutor e atividades protetoras de membrana de extratos de raiz de *Solanum xanthocarpum*", **Vegetos**, vol. 26, pp. 301-307, 2013.

LINO, C. S. et al. Antidiabetic Activity of Bauhinia forficata Extracts in Alloxan-Diabetic Rats. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 1, 2004.

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

MATSUI T, TANAKA T, TAMURA S, TOSHIMA A, TAMAYA K, MIYATA Y, et al. r-Glucosidase Inhibitory Profile of Catechins and Theaflavins. **J Agric Food Chem.** 2007; 55:99–105, 2007.

MEGRAJ, K. V. K. et al. Biological activities of some Indian medicinal plants. **Journal of Advanced Pharmacy Education & Research.** v. 1, p.12-44, 2011.

MURILO, E. et al. Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemianteen ratones diabéticos por aloxano y capacidad antioxidante in vitro de extractos de Bauhinia kalbreyeri Harms. **Revista Colombiana de Ciências Químico Farmacêuticas**, v. 35, n. 1, 2006.p.12-44, 2011.

PINAFO, M. S. et al. Effects of Bauhinia forficata on glycaemia, lipid profile, hepatic glycogen content and oxidative stress in rats exposed to Bisphenol A. **Toxicology Reports**., p. 244-252. mar. 2019.

SALVI, L. C. et al. Percepção de indivíduos com diabetes *mellitus* sobre a utilização de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae). **Revista Contexto e Saúde,** v. 16, n. 30, p. 55-63, 2016.

TOLOZA-ZAMBRANO, P.; AVELLO, M.; FERNÁNDEZ, P. Determinación de rutina y trigonelinaen extractos de hojas de Bauhinia forficata subsp. pruinosa y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y aromáticas**, v. 14, n.1, 2015.

XIAO, J. B. Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: Which show better biological significance? ***Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 57*(9), 1874–1905, 2017.

ZHU, X. A., OUYANG, W., MIAO, J. Y., XIONG, P., FENG, K. L., LI, M. X., CAO, Y., & XIAO, H. (2017). Dietary avicularin alleviated type 2 diabetes in mice. ***The FASEB Journal**, 31*(1_supplement), 46–47, 2017.