

Diana Isabel Correia Teles

**A Fitoterapia como tratamento complementar na *Diabetes mellitus***



Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2013



Diana Isabel Correia Teles

**A Fitoterapia como tratamento complementar na *Diabetes mellitus***



Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2013

Diana Isabel Correia Teles

**A Fitoterapia como tratamento complementar na *Diabetes mellitus***

**Atesto a originalidade do trabalho:**

---

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Orientadora:**

Professora Doutora Cristina Abreu

Porto, 2013

## SUMÁRIO

A fitoterapia é uma terapêutica não-convencional que se baseia na utilização de plantas medicinais para prevenir, atenuar ou curar um estado patológico. Embora esta área seja utilizada desde os tempos primordiais, o recurso a este tipo de terapia tem apresentado um grande crescimento nas últimas décadas, principalmente nos países industrializados. Este aumento, tem-se verificado para inúmeras patologias, incluindo a *Diabetes mellitus* (DM).

A DM é uma doença metabólica crônica que é caracterizada por hiperglicemia devida a um déficit total ou parcial na produção de insulina, a uma resistência à sua ação, ou ambas. Esta doença é classificada essencialmente em três tipos, tipo 1, 2 e gestacional. A DM tem registado uma grande taxa de incidência ao longo das últimas décadas devido a uma mudança no estilo de vida. Trata-se também de uma patologia com alta prevalência e morbidade que constituiu um grande problema de saúde pública com um elevado impacto económico.

Dada a incapacidade da terapia convencional dar resposta a todos os obstáculos que a DM impõe, torna-se importante o desenvolvimento de novas terapêuticas. A pesquisa de plantas com propriedades hipoglicemiantes tem-se acentuado nos últimos anos no sentido de se explorar os conhecimentos empíricos tendo em vista uma melhoria da terapêutica actual. As plantas que até à data apresentam melhores perspectivas são a *Bauhinia forficata*, *Mormodica charantia*, *Eugenia jambolana* e *Olea europaea*.

A presente monografia tem como objetivo apresentar exemplos de estudos onde se evidenciam propriedades antidiabéticas das plantas abordadas ou preparados destas, bem como seus compostos ativos, mecanismos de ação e efeitos adversos/toxicidade.

## ABSTRACT

The phytotherapy is an area of alternative medicine that studies the use of plant products for therapeutic purposes, to prevent, mitigate or cure a disease state. Although this area has been used since the earliest times, the use of this type of therapy observed exponential growth in the last decades, especially in industrialized countries. This increase has been observed in numerous pathologies, including *Diabetes mellitus* (DM).

DM is a chronic metabolic disorder which is characterized by hyperglycemia due to a partial or total deficit in insulin production, the resistance to his action, or both. This disease is mainly classified into three types, type 1, 2 and gestational. The DM has experienced a high rate of incidence over the past decades due to a change in lifestyle. It is also a disease with high prevalence and morbidity which constitutes a major public health problem with a high economic impact.

Considering the failure of conventional therapy to overcome all the obstacles that DM provides, it gets important the development of new therapies. The research of plants with hypoglycemic properties has been increased in the last years in order to explore the empirical knowledge with a view to improve the current therapy. The plants that so far show better prospects are *Bauhinia forficata*, *Mormodica charantia*, *Eugenia jambolana* and *Olea europaea*.

This monograph's purpose is to present examples of studies that demonstrate the evidence of antidiabetic properties in plants or its active compounds, mechanisms of action and adverse effects / toxicity.

## **AGRADECIMENTOS**

Estes cinco anos foram uma longa caminhada, que recordarei para todo o sempre com uma enorme saudade. Sem qualquer dúvida, foi um percurso que envolveu uma combinação de sentimentos, nomeadamente ansiedade, felicidade, euforia, determinação, divertimento, bem como algumas lágrimas à mistura.

Nada disto seria possível, sem o incansável acompanhamento e esforço realizado pelos meus pais, a quem quero agradecer do fundo do coração. Eles, foram sem dúvida os principais responsáveis por hoje ter terminado este curso superior, e sobretudo pela pessoa que me tornei. Não posso deixar de referir, as minhas irmãs, Patrícia e Filipa, e os meus sobrinhos, que são tudo para mim.

Queria também agradecer, à minha orientadora Professora Doutora Cristina Abreu, pelo suporte ao longo do ano na elaboração deste trabalho, bem como à sua incansável ajuda quando solicitada por minha parte.

Às minhas amigas, Sílvia e Célia, que sempre me acompanharam toda a vida, e nesta etapa não foi exceção. Também não posso esquecer as amigas que construí durante esta passagem na Universidade Fernando Pessoa, das quais, a minha querida Catarina Bettencourt por tudo o que passamos juntas, desde as risadas às noites perdidas a estudar; ao meu afilhado Rui Santiago, por toda a palavra amiga e boa disposição; à Catarina Silva, Inês Costa, Sofia Costa e Raquel de Matos por toda animação ao longo desta caminhada.

Por último, mas nem por isso menos importante, um obrigado sincero ao meu amigo e namorado Vasco Carvalho, que esteve sempre a meu lado sendo um companheiro inigualável e me proporcionou um sorriso constante, mesmo quando a força já era escassa.

A todos, um sincero obrigado!

## ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO .....	1
II. A FITOTERAPIA .....	3
1. Desenvolvimento da Fitoterapia.....	3
2.2. Aspectos legais dos fitoterápicos.....	6
III. <i>DIABETES MELLITUS</i> .....	9
IV. TERAPIA CONVENCIONAL VS TERAPIA FITOTERÁPICA .....	13
4.1. Terapia Convencional.....	13
4.2. Terapia Fitoterápica.....	16
4.2.1. Plantas medicinais utilizadas no tratamento complementar da <i>Diabetes Mellitus</i> .....	17
V. PRODUTOS COMERCIALIZADOS EM FARMÁCIAS E DIETÉTICAS .....	29
5.1. Noglic .....	30
5.2. Glucose Factors .....	30
5.3. Diabetter .....	33
5.4. Extrato seco de folhas de <i>Bauhinia forficata</i> .....	34
5.4. Arkocapsúlas de Oliveira .....	34
VI. CONCLUSÃO .....	36

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mapa de prevalência da DM no mundo.....	2
Figura 2: Imagem representativa da planta MC .....	19
Figura 3: Estruturas químicas dos compostos Momorcharantina e Momordicina .....	20
Figura 4: Imagem representativa da planta EJ.....	23
Figura 5: Imagem representativa da planta OE .....	25
Figura 6: Estruturas químicas dos compostos ativos presentes nas folhas de OE.....	27
Figura 7: Imagem representativa da planta BF.....	28
Figura 8: Compostos ativos presentes em B.....	29
Figura 9: Apresentação comercial do produto Noglic.....	33
Figura 10: Apresentação comercial do produto Glucose Factors.....	34
Figura 11: Apresentação comercial do produto Diabetter.....	35
Figura 12: Apresentação comercial do extrato seco das folhas de BF.....	36
Figura 13: Apresentação comercial das Arkocápsulas de OE.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina trifosfato
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
Cofenacis	Conselho federativo das medicinais não convencionais
DGS	Direção Geral da Saúde
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMID	<i>Diabetes mellitus</i> insulino-dependente
DMNID	<i>Diabetes mellitus</i> não-insulino-dependente
EJ	<i>Eugenia jambolana</i>
ES COP	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
FID	Federação internacional da Diabetes
HMPWP	Working Group on Herbal Medicinal Products
HMPC	Herbal Medicinal Products Committee
IC	Insuficiência cardíaca
Infarmed	Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de saúde
MC	<i>Mormodica charantia</i>

OE	<i>Olea europaea</i>
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
OND	Observatório Nacional da Diabetes
PTGO	Prova de tolerância à glicose oral
SNS	Sistema Nacional de Saúde
STZ	Estreptomicina

## I. INTRODUÇÃO

A fitoterapia remonta ao início da civilização, embora este termo tenha sido descrito pela primeira vez apenas na segunda metade do séc. XIX por Henri Leclerc. De etimologia grega, esta palavra decompõe-se em *Phytón* e *Therapeía* que significam planta e tratamento, respectivamente (Rosa, *et al.*, 2012). Após um período de latência, devido à descoberta dos fármacos modernos e sintéticos, a fitoterapia tem registado nas últimas décadas um aumentado exponencial, principalmente nos países industrializados (Spiteri, *et al.*, 2013 ; Barata, 2008).

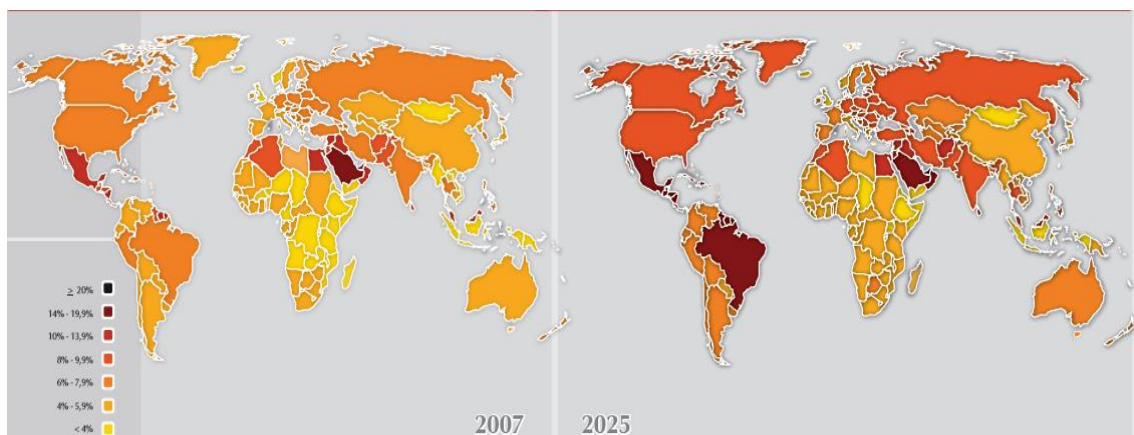
O aumento da utilização de fitoterápicos justifica-se em grande parte pela boa aceitação social e devido à crença da inocuidade dos produtos naturais face aos produtos de origem sintética. Para além disto, soma-se também o fácil acesso a estes produtos devido à venda *online*, isenta de prescrição médica e em grandes superfícies comerciais e à escassez de informação sobre os potenciais efeitos adversos que se reflectem numa ilusória sensação de segurança (Barata, 2008).

A fitoterapia é uma área extensa que está envolvida na prevenção e/ou tratamento de inúmeras patologias, incluindo a *Diabetes mellitus* (DM) (Bent, *et al.*, 2004). O uso benéfico de plantas medicinais na medicina tradicional de diversas culturas está amplamente documentado. Várias plantas têm sido alvo de estudo científico a fim de comprovar os seus efeitos terapêuticos na DM sendo que várias apresentam potenciais propriedades hipoglicemiantes (Zhang, *et al.*, 2012 ; Patel, *et al.*, 2012)

A DM é um distúrbio metabólico do sistema endócrino que afeta cerca de 366 milhões de pessoas em todo o mundo. Tendo em conta as estimativas atualmente realizadas, este número deverá chegar aos 552 milhões de diabéticos em 2030, devido ao envelhecimento da população, uma maior prevalência da obesidade, mudança de hábitos alimentares com dieta hipercalórica e rica em açúcares, sedentarismo, entre outras (Figura 1) (Whiting, *et al.*, 2011).

A doença existe em todas as partes do mundo e tem aumentado significativamente, constituindo-se um sério problema de saúde pública. Em 2004, já era considerada a

terceira doença, juntamente com o cancro, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, com maior taxa de mortalidade (Li, *et al.*, 2004). Quando não é controlada, esta doença conduz a diversas complicações crónicas, tais como: retinopatia, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e renal, entre outras (Patel, *et al.*, 2012). Neste sentido, há uma grande necessidade de desenvolver estratégias terapêuticas complementares, visto que as terapias convencionais, por si só, são incapazes de controlar todos os aspetos patológicos da doença, e têm um enorme impacto económico (Marles e Farnsworth, 1995). Além disto, é importante salientar, que nunca houve relato de um doente que se tenha recuperado totalmente de DM (Li, *et al.*, 2004).



**Figura 1:** Mapa de prevalência da DM no mundo.

A DM é uma doença crónica que ocorre quando o pâncreas não é capaz de produzir insulina suficiente ou quando esta não é utilizada devidamente pelo organismo. A insulina é uma hormona que regula a glicemia, ou seja, a concentração de glicose na corrente sanguínea. Desta forma, se a hormona não é produzida ou não é utilizada devidamente, regista-se um aumento da glicose sanguínea designada por hiperglicemia (Rang, *et al.*, 2008).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem três tipos principais de DM, nomeadamente, a DM Tipo 1, anteriormente designada *Diabetes mellitus* Insulino-Dependente (DMID), a DM Tipo 2, anteriormente designada *Diabetes mellitus* não-insulino-depende (DMNID), e por último a DM gestacional (WHO, 2012 ; DGS, 2002).

A informação etnobotânica relata cerca de 800 plantas que podem possuir propriedades antidiabéticas e mais de 1200 espécies de plantas têm sido testadas com base na etnofarmacologia. As plantas já descritas com estas propriedades, podem exercer diferentes mecanismos de acção nomeadamente estimulação a regeneração das células- $\beta$ , manterem os níveis de glicose no sangue normais e de restabelecer os níveis de glicogénio no fígado. A maioria destas plantas contém compostos fenólicos, glicósidos, alcalóides, terpenos, flavonóides, entre outros, que estão intimamente relacionados com os diversos mecanismos que originam acção antidiabética (Patel, *et al.*, 2012).

Tendo em conta a bibliografia consultada, onde se verificam diversos estudos científicos em plantas medicinais ao longo dos anos, as plantas que assumem maior destaque em relação a esta doença e às suas possíveis complicações são: *Bauhinia forficata*, *Eugenia jambolana*, *Momordica charantia*, *Olea europaea* (Rosa, *et al.*, 2012).

## II. A FITOTERAPIA

### 1. Desenvolvimento da Fitoterapia

A palavra Fitoterapia deriva da união de duas palavras gregas: *Phytón*, significa planta, e *Therapeía* que significa tratamento utilizando produtos de origem vegetal com uso terapêutico. É uma área da medicina alternativa que utiliza plantas, parte delas ou preparações feitas a partir das mesmas, para a prevenção e/ou tratamento de doenças (Rosa, *et al.*, 2012).

A Fitoterapia foi a primeira medicina do Homem, sendo que as plantas são uma fonte de medicamentos para os seres humanos desde tempos imemoriais. Neste sentido, a terapia através das plantas é a forma mais antiga de cuidados de saúde conhecido pela humanidade (Rizvi e Mishra, 2013 ; Bhusan, *et al.*, 2010)

A evolução do Homem ao longo dos tempos é acompanhada de um desenvolvimento sobre o conhecimento das plantas. As civilizações mais primitivas aperceberam-se da

existência de plantas com uma potencialidade curativa, embora empiricamente, e têm sido usadas por todas as culturas ao longo da história. Os primeiros documentos escritos em placas de barro são datados 3000 anos antes da era cristã, e pode-se referir o conhecido código de Hamurabi que já descreve nesta altura o ópio, o gálbano e muitos outros produtos vegetais (Cunha, 2003).

Abordando civilizações mais recentes, é importante referir grandes médicos como Hipócrates, o “pai da medicina”; Galeno, que descreveu algumas formas farmacêuticas precursoras das ainda hoje usadas, e Teofrasto que efetuou descrições botânicas muito precisas, acompanhadas de indicações sobre efeitos tóxicos e propriedades curativas. Contudo, quem posteriormente, se destaca no campo das plantas medicinais é Dioscórides, que escreveu “De matéria Médica” onde são descritos cerca de 600 produtos de origem vegetal, animal e mineral, com indicações sobre o seu uso médico, muitos dos quais ainda hoje são usados (Cunha, 2003).

Já no século XIII, o célebre médico árabe Ibn Al Baitar, descreve na sua enciclopédia médico-botânica “Corpus simplicium medicamentarium” mais de 2000 produtos, dos quais cerca de 1700 são de origem vegetal, utilizando conhecimentos clássicos e a experiência árabe (Cunha, 2003).

Com os descobrimentos portugueses, verificou-se uma expansão que levou ao contacto entre os povos e culturas nunca antes visto até ao século XV. As plantas tornam-se acessíveis a todo o mundo, em especial as que são oriundas da Índia, China, Brasil e África; e começam a ser utilizadas plantas medicinais e tratamentos desconhecidos até então (Cofenacis, 2008).

Atualmente, equipas ligadas à grande indústria farmacêutica, constituídas por botânicos, farmacognosistas e farmacologistas, procedem, em muitas regiões do globo, mas, sobretudo, nas tropicais e subtropicais, a um esforço sistemático de recolha e estudo de espécies empregues na medicina popular. Sendo que, o objetivo é obter todas as informações possíveis sobre plantas usadas com fins medicinais por povos primitivos. Inúmeros estudos são efetuados por todo o mundo e os resultados são publicados em

revistas especializadas, bem como a fomentação, a nível internacional, de reuniões científicas sobre esta matéria (Cunha, 2003).

Nos dias de hoje, a maior parte da farmacopeia da medicina científica deriva dos conhecimentos das plantas dos povos nativos e muitos fármacos que são hoje vulgarmente utilizados são de origem vegetal. Neste sentido, cerca de 25% dos medicamentos prescritos nos Estados Unidos, contêm pelo menos um princípio ativo derivado de matéria vegetal. Alguns são obtidos a partir de extratos de plantas, outros são sintetizados para mimetizar o composto ativo da planta (Bhusan, *et al.*, 2010).

As plantas medicinais e seus derivados consistiram durante muito tempo a base da terapêutica e, atualmente, cerca de 25% dos fármacos utilizados são de origem vegetal, enquanto 50% são de origem sintética, mas relacionados com substâncias ativas isoladas de plantas medicinais. Isto deve-se, em parte, à grande variedade de espécies (250-500 mil) de plantas existentes na flora mundial, muitas com importantes propriedades terapêuticas (Barata, 2008).

A OMS estima que 80% da população mundial utiliza medicamentos à base de plantas. Como tal, o interesse nos sistemas terapêuticos indígenas que usam medicamentos à base de plantas, tem sido crescente. Esta preocupação foca-se num desenvolvimento e aperfeiçoamento destes sistemas que posteriormente se traduzem em melhores cuidados de saúde (Bhusan, *et al.*, 2010 ; Cunha, 2003).

Este interesse crescente na fitoterapia pode estar relacionado com o surgimento de novas doenças, quadros degenerativos e problemas de saúde relacionados com o sedentarismo e o aumento da esperança média de vida. Além disso, a constatação dos efeitos adversos dos medicamentos de síntese e o aparecimento de resistências, levam a uma procura de tratamentos menos agressivos, e muitas vezes complementares ao tratamento convencional (Infarmed, 2008). Soma-se ainda, a facilidade de acesso a este tipo de produtos, bem como a convicção da total inocuidade das terapêuticas naturais. Contudo, este conceito de segurança é notoriamente falso, uma vez que já foram documentados diversos efeitos secundários dos medicamentos fitoterápicos. A OMS

recebeu cerca de 16.000 notificações de efeitos adversos relacionados com produtos de origem vegetal no período entre 1968 a 1997 (Barata, 2008 ; Bent, *et al.*, 2004).

## **2.2. Aspectos legais dos fitoterápicos**

A Fitoterapia é uma área das terapêuticas não-convencionais bastante ampla e complexa, que assim sendo, requer o esclarecimento de algumas definições. Segundo o Decreto-lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, define-se por “Medicamento” toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. Por sua vez, define-se por “Medicamento à base de plantas ou fitoterápico” qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais: substâncias derivadas de plantas ou preparações à base de plantas ou substâncias derivadas de plantas em associação com preparações à base de planta (Decreto-lei nº 176/2006).

Desta forma, o medicamento que associe plantas ou seus derivados a produtos químicos/ sintéticos, bem como o produto farmacêutico que consiste no princípio ativo dum planta obtido por processos de síntese química, não pode ser considerado fitoterápico (Silva, 1998).

As plantas tradicionalmente utilizadas nesta área são denominadas de “plantas medicinais” e são definidas como todo e qualquer vegetal que possui, num ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semi-sintéticos (Rosa, *et al.*, 2012).

Apesar das plantas medicinais serem utilizadas há vários séculos, as ações para harmonização dos regulamentos aplicáveis e critérios científicos para os medicamentos à base de plantas, são bastante recentes. Assim sendo, segundo a Diretiva 2004/24 /CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, os produtos fitoterápicos caem sob a legislação do medicamento. Assim sendo, tem que ser

demonstrado que o produto "não é nocivo nas condições específicas de utilização e os efeitos farmacológicos e eficácia são plausíveis com base no uso a longo prazo e de experiência disponível". (Silano, *et al.*, 2011).

Tendo o estatuto de medicamento, os fitoterápicos necessitam um registo oficial. Antes do registo e pedido de introdução no mercado, são sujeitos a uma avaliação com o intuito de comprovação da sua qualidade, eficácia e segurança clínica. Em Portugal, a entidade responsável pela regulação, supervisão e fiscalização de fitoterápicos é o Infarmed (Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de saúde) (Silano, *et al.*, 2011).

Na legislação portuguesa efetuou-se a transposição da legislação comunitária, da Diretiva 2004/24 /CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004, no decreto-lei nº 176/2006, de 30 de Agosto. Aqui, são estabelecidas indicações fundamentais sobre a autorização de comercialização de medicamentos à base de plantas, nos Estados Membros da Comunidade Europeia. Antes do pedido de autorização de introdução no mercado, o fitoterápico tem de ser acompanhado de um documento onde estão descritas informações relativas aos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, farmacológicos e toxicológicos e, ainda, relativos a ensaios clínicos que comprovem a sua eficácia, qualidade e segurança.

É ainda importante referir, vários organismos que têm permitido o desenvolvimento da legislação referente à Fitoterapia, bem como a elaboração de farmacopeias contendo monografias de plantas medicinais, tais como: ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), OMS que criou o HMPWP (Working Group on Herbal Medicinal Products) que posteriormente foi substituído pelo HMPC (Herbal Medicinal Products Commite) e a comissão E do ministério da saúde alemão (Infarmed, 2008).

Segundo a OMS (2006), um registo oficial de uma planta medicinal deve ser acompanhado por um conjunto de informações sobre esta, a fim de um reconhecimento unânime. Deve ainda, ser classificada numas das seguintes categorias: Classe I, plantas medicinais de segurança comprovada; Classe II, segurança verificada apenas sob determinadas condições; Classe III, plantas medicinais de duvidosa segurança.

A planta medicinal deve ser acompanhada das seguintes informações:

- Nome científico da planta (nomenclatura binominal apresentada em latim);
- Nome comum da planta em inglês;
- Nome comum da planta apresentado em diversos idiomas;
- Parte utilizada da planta;
- Nome da planta medicinal;
- Nome comum da planta medicinal;
- Forma de apresentação da planta;
- Modo de administração;
- Doses diárias que proporcionem a segurança na sua utilização;

Por sua vez, quando um fitoterápico pode ser comercializado, cada embalagem desse produto deve ser acompanhada por um folheto informativo com as seguintes indicações (WHO, 2004):

- Nome e dosagem do produto;
- Identificação (descrição do produto e embalagem);
- Lista quantitativa dos ingredientes ativos;
- Indicações;
- Regime de dose e instruções de uso;
- Contra-indicações;
- Efeitos colaterais e reações adversas;
- Interações medicamentosas;
- Precauções e advertências;
- Sintomas e tratamento da sobredosagem;
- Instruções de armazenamento e prazo de validade;
- Nome e endereço de fabricação e país de origem;
- Data de publicação da inserção;

### **III. DIABETES MELLITUS**

A DM é um crescente problema a nível mundial, vinculando uma enorme carga financeira e questões políticas de cuidados médicos, que impõe uma grande necessidade de desenvolver estratégias terapêuticas complementares, pois os números que se fazem sentir são indicativos que a terapia convencional, por si só, é incapaz de controlar todos os aspetos patológicos da doença (Marles e Farnsworth, 1995 ; (Rizvi e Mishra, 2013). Os dados estatísticos mostram um aumento de 85% de internamentos nos hospitais do Sistema Nacional de Saúde (SNS) desde 2000 a 2008 com diagnóstico principal ou associado a DM. Relativamente ao consumos de antidiabéticos registou-se um aumento de 30% de 2000 a 2007 (OND, 2009). A administração inadequada de insulina pode levar a uma hipoglicemia grave, e conseqüentemente a um internamento com risco de vida e a administração continuada de fármacos sintéticos poderá resultar na ocorrência de efeitos adversos, o que constitui outro exemplo que contribui para estes dados (Choudhary, *et al.*, 2012). Além disto, a DM a longo prazo acarreta complicações graves para as quais a única alternativa no momento é a terapia convencional (Li, *et al.*, 2004).

A DM pertence a um grupo de doenças de etiologia heterogénea, caracterizada por uma hiperglicemia crónica e outras anormalidades metabólicas, devidas ao défice de insulina. Após um prolongado período de desordens metabólicas, podem surgir complicações específicas devidas à DM como retinopatia, nefropatia e neuropatia. Dependendo da severidade deste distúrbio, a DM pode ser assintomática ou sintomática, polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso, que podem progredir para cetoacidose e coma. que é uma doença metabólica crónica que é caracterizada pela elevada concentração de glicose no sangue, ou seja, hiperglicemia. Este distúrbio pode ser causado pela deficiente produção de insulina (total ou parcial), resistência à sua ação, ou ambas.

A glicose ostenta um papel muito importante no metabolismo, uma vez que é a principal fonte de energia para a maioria dos organismos. No Homem, quando os níveis de glicose estão muito baixos, ocorre a gliconeogénese no fígado onde se sintetiza glicose utilizando moléculas de ATP E NADH. Posteriormente, esta é transportada para os

tecidos. Por outro lado, a glicose em excesso é armazenada na forma de glicogénio, processo designado de glicogénese, que ocorre maioritariamente no fígado e músculo (Quintas, *et al.*, 2008).

No pâncreas existem quatro tipos de células principais responsáveis pela produção e excreção de hormonas. As células em causa são as células A,  $\beta$ , D e PP que secretam glucagon, insulina, somatostatina e polímero pancreático, respectivamente (Rang, *et al.*, 2008).

A insulina exerce ações sobre o fígado, músculo e lípidos. No entanto, o seu efeito agudo é reduzir a glicemia. Esta hormona é produzida na forma de um precursor (pré-pró-insulina) no retículo endoplasmático granuloso e é transportado para o aparelho de Golgi, onde sofre clivagem proteolítica. Inicialmente é convertida a pró-insulina, que posteriormente é dividida em insulina e num fragmento de função desconhecida designado de péptido C. A insulina e o péptido C são armazenados em grânulos das células  $\beta$  e, depois, são secretados por exocitose (Rang, *et al.*, 2008).

A glicemia é o principal factor de controlo da síntese e secreção de insulina, pois as células  $\beta$  respondem tanto à glicemia absoluta, como à velocidade de alteração da glicemia. A insulina ativa a enzima glicogénio síntase e inibe a glicogénio fosforilase, ou seja, estimula a formação de glicogénio a partir de glicose (diminuindo os níveis de glicose) e impede a degradação de glicogénio, que levaria a um aumento de glicose (Quintas, *et al.*, 2008).

Existem dois tipos de libertação de insulina, a libertação basal constante e a libertação como resposta a um aumento da glicemia. Quando há um aumento de glicemia, a libertação de insulina dá-se em duas fases, sendo a primeira uma fase inicial rápida de libertação da hormona armazenada e a segunda uma fase tardia mais lenta, reflectindo a libertação contínua da hormona armazenada e nova síntese. Quando esta resposta é continuamente anormal, estamos perante um caso de DM, uma vez que uma diminuição contínua de insulina no plasma traduz-se num aumento de glicose no sangue (Borel, 2001).

Para se proceder ao diagnóstico da Diabetes, existem valores padronizados e critérios a seguir. Atualmente, existem três critérios aceites para o diagnóstico desta doença, nomeadamente uma glicemia em jejum maior que 126 mg/dl, uma glicemia ocasional maior ou igual a 200 mg/dl associada aos sintomas clássicos da doença, e uma glicemia maior ou igual a 200 mg/dl após a prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glucose, às 2 horas (Oliveira e Milech, 2004 ; Patel, *et al.*, 2012)

Segundo a Organização mundial de saúde (OMS), existem três tipos principais DM, no entanto é importante referir que existem outros tipos específicos de Diabetes, como consequência de um processo etiopatológico identificado, como por exemplo doença pancreática.

A DM tipo 1, anteriormente designada como DMID segundo a circular normativa nº 09/DGCG da direção geral de saúde, resulta da destruição das células  $\beta$  do pâncreas, com insulinopenia absoluta, passando a insulinoterapia a ser indispensável para assegurar a sobrevivência do doente. Na maioria dos casos, a destruição das células  $\beta$  ocorre por mecanismo auto-imune, e por isso, passa a ser designada Diabetes tipo 1 auto-imune. No entanto, em alguns casos não se consegue documentar a existência do processo imune, passando a ser denominada por Diabetes tipo 1 idiopática. Geralmente a Diabetes tipo 1 é diagnosticada em indivíduos jovens e não obesos, sendo que os primeiros sintomas se manifestam tardiamente quando já se regista uma destruição de cerca de 90% das células- $\beta$  (Rang, *et al.*, 2008).

Por sua vez, a DM tipo 2, anteriormente designada como DMNID segundo a circular normativa nº 09/DGCG da direção geral de saúde, resulta da existência de insulinopenia relativa, com maior ou menor grau de insulinorresistência. Este tipo de Diabetes está relacionado com fatores ambientais, entre os quais hábitos de vida, tais como a alimentação hipercalórica e sedentarismo, e por vezes stress. Os doentes com Diabetes tipo 2 são habitualmente obesos e costumam apresentar uma idade adulta e por isso, representam cerca de 90% dos casos mundiais devido ao aumento da obesidade e sedentarismo. A incidência da doença vai aumentando, há medida que a função das células  $\beta$  é cada vez menor (OND, 2009).

Por fim, a Diabetes Gestacional, que está relacionado com o aparecimento de qualquer grau de intolerância à glicose durante a gravidez (Oliveira e Milech, 2004).

## **IV. TERAPIA CONVENCIONAL VS TERAPIA FITOTERÁPICA**

### **4.1. Terapia Convencional**

Como já foi referido anteriormente, na DM tipo 1 há uma destruição quase total das células produtoras de insulina. Neste sentido, o doente tem de fazer um tratamento diário com insulina, que deve ser complementado com uma alimentação equilibrada e exercício físico. Se houver um balanço positivo entre estes três fatores, o individuo poderá ter uma vida saudável e sem grandes limitações (OND, 2009).

A insulino terapia tem como objetivo controlar os picos hiperglicémicos que ocorrem após as refeições e também proporcionar níveis basais de insulina que suportem o metabolismo de glicose normal. Existem diferentes tipos de insulina que diferem nas suas propriedades farmacocinéticas, ou seja, têm diferentes inícios de ação, duração de ação e tempos de alcance da concentração máxima (Simón, *et al.*, 2008). A insulina é administrada de forma parental, uma vez que não resiste à passagem no trato gastrointestinal, este facto contribui para o insucesso na adesão terapêutica (Oliveira & Milech, 2004).

O tratamento inicial da DM tipo 2 depende essencialmente do doente, uma vez que está profundamente relacionado com o seguimento de uma dieta equilibrada, não só no sentido do tipo de alimentos que ingere mas também a quantidade e quando os deverá ingerir, e com a prática regular de exercício físico. Quando o doente cumpre estes requisitos, pode conseguir controlar a Diabetes por tempo considerável, sem ter de recorrer a medicação. No entanto, existem imensos casos de indivíduos que embora cumpram os requisitos do tratamento inicial, não conseguem controlar a Diabetes ou com o passar do tempo deixam de o conseguir. Desta forma, é necessário recorrer ao uso de hipoglicemiantes orais, e cerca de 1/3 dos pacientes vai posteriormente necessitar de recorrer ao uso de insulina (Rang, *et al.*, 2008). É também importante salientar, que 76% e 56% dos doentes com DM tipo 2 carecem de medicação complementar com anti-hipertensores (controle da pressão arterial) e anti-dislipidémicos (controle do colesterol) respectivamente (OND, 2009).

Em Portugal, estão aprovadas seis classes de hipoglicemiantes orais, que são as Sulfoniluréias, as Biguanidas, as Tiazolidinedionas, os inibidores da  $\alpha$ -glicosidase, as meglitinidas e os moduladores das incretinas. Estes fármacos atuam por diferentes mecanismos, entre os quais se destacam a correcção da resistência à insulina, diminuição da absorção de glicose e correcção da insuficiência insulínica (Rang, *et al.*, 2008 ; Simón, *et al.*, 2008).

Os antidiabéticos orais mais antigos são as **biguanidas**. Este grupo de fármacos reduz a glicemia por mecanismos complexos que ainda não se encontram bem esclarecidos. No entanto, é sabido que diminuem a resistência à insulina e a gliconeogénese (Borel, 2001). A Metformina é a única biguanida indicada no tratamento de DM tipo 2 comercializada em Portugal e foi desenvolvida a partir da planta *Galega officianalis*. (Patel, *et al.*, 2012) Esta classe de medicamentos pode causar alguns distúrbios gastrointestinais como diarreia, distensão abdominal; mas têm a vantagem de não estimular o apetite e aumentar a lipólise contrariamente a outras classes, tornando-os fármacos de primeira linha no tratamento de doentes obesos (Rang, *et al.*, 2008).

Outra classe de hipoglicemiantes orais são as **Sulfoniluréias** (SU) e o seu mecanismo de ação baseia-se numa atuação sobre as células- $\beta$ . Estes fármacos ligam-se a um recetor específico do canal de potássio nas membranas plasmáticas das células- $\beta$ , causando uma despolarização que impulsiona a abertura dos canais de cálcio. Posteriormente há entrada de cálcio na célula, levando à libertação de insulina (Oliveira e Milech, 2004 ; Borel, 2001) Além disto, aumentam a sensibilidade da célula  $\beta$  para segregar insulina em resposta às concentrações sanguíneas de glucose existentes e atuam nos tecidos sensíveis à insulina, aumentando a capacidade destes para a utilizar (Simón, *et al.*, 2008). Existem diversos fármacos dentro deste grupo e estão divididos em SU em gerações. As de primeira geração caíram em desuso, sendo substituídas pelas de segunda e terceira geração. Esta classe é de primeira linha em diabéticos tipo 2 não obesos, que não controlam a glicemia com a dieta e exercício e, de segunda linha em diabéticos obesos, quando associados a biguanidas (Rang, *et al.*, 2008). Apesar desta classe de fármacos ser bem tolerada pelo organismo apresentam alguns efeitos secundários, entre os quais se destaca a hipoglicemia para fármacos de maior potência e

tempo de ação. O seu uso em doentes obesos é desaconselhável pois estes fármacos poderão causar um aumento de peso (Oliveira e Milech, 2004).

Outra classe de antidiabéticos orais também utilizada são as **tiazolidinedionas/glitazonas** que melhoram o controlo glicémico por diminuição da absorção de glicose hepática e aumento da captação de glicose pelo músculo (havendo síntese de glicogénio). O seu mecanismo baseia-se na ligação do fármaco a um recetor nuclear chamado PPAR $\gamma$  (recetor ativado por proliferadores de peroxidases). A ativação estimula a produção de transportadores de glicose em células musculares e adipócitos, e aumenta a síntese de glicogénio, bem como a captação de glicose, melhorando a sensibilidade à insulina. Secundariamente, também há diminuição da libertação hepática de glicose. As glitazonas atualmente comercializadas são a rosiglitazona e a pioglitazona; a primeira está indicada apenas na terapêutica de combinação da DM tipo 2 em doentes com controlo insuficiente da glicémia, quer com metformina, quer com sulfonilureias; a segunda tem indicação aprovada para o tratamento da DM tipo 2, em combinação com metformina nos doentes obesos e com sulfonilureia em doentes intolerantes à metformina ou nos doentes em que esta está contra-indicada. Este grupo de fármacos deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca (IC), uma vez que podem provocar retenção de líquidos com edemas, podendo exacerbar ou precipitar IC, principalmente quando usados em combinação com insulina. Os doentes que estejam a tomar estes fármacos deverão realizar um controlo das transaminases, pois têm sido descritos casos isolados de toxicidade hepática. A utilização destes fármacos tem vindo a ser associada a perda de massa óssea com risco de fracturas em mulheres, quando comparado com a utilização de outros antidiabéticos orais (Rang, *et al.*, 2008 ; Oliveira e Milech, 2004 ; Borel, 2001).

Os **inibidores das  $\alpha$ -glicosidases** são uma classe de antidiabéticos orais que diminuem a absorção de glicose, uma vez que estes fármacos retardam e prolongam a absorção de hidratos de carbono após as refeições, diminuindo significativamente o pico hiperglicémico pós-prandial. Estes fármacos inibem de forma competitiva as  $\alpha$ -glicosidases, que são enzimas presentes na parede intestinal, responsáveis pela metabolização de amidos e dissacarídeos (Simón, *et al.*, 2008). A acarbose é o fármaco desta classe que é comercializado em Portugal e tem indicação para o controlo da

glicémia na DM tipo 2 inadequadamente controlada pela dieta e exercício físico ou como coadjuvante do tratamento com metformina, sulfonilureias e insulina. Além de que é particularmente útil no controlo da hiperglicémia pós-prandial. Os seus efeitos adversos mais comuns são a nível gastrointestinal, tais como, flatulência, diarreia e desconforto abdominal (Rang, *et al.*, 2008).

As **meglitinidas** são mais uma classe de antidiabéticos orais utilizados em Portugal, o seu mecanismo de ação é muito semelhante aos das sulfonilureias. Contudo, a secreção de insulina induzida por este grupo de fármacos é sensível à glucose, sendo que o seu efeito diminui em situações de normoglicémia, pelo que a possibilidade de provocar hipoglicémia é menor do que com as sulfonilureias. A nateglinida é o único fármaco desta classe comercializado em Portugal, está indicado para administração cerca de 30 minutos antes das refeições e é recomendado para terapêutica de associação com a metformina (Oliveira e Milech, 2004).

Por fim, temos os **moduladores da incretina**, que são os inibidores da dipeptidil peptidase-4, enzima responsável pela inativação das incretinas fisiológicas. Neste sentido, há um aumento das incretinas, que aumentam a síntese de insulina e diminuem os níveis de glucagon. O fármaco utilizado é a sitagliptina e indicado em doentes com DM tipo 2 para melhorar o controlo da glicémia em associação com a metformina ou uma glitazona, quando a dieta e o exercício associados a metformina não proporcionam um adequado controlo da glicemia (Simón, *et al.*, 2008).

As seis classes descritas de antidiabéticos orais apresentam alguns efeitos secundários comuns como risco de hipoglicemia para as doses mais elevadas, problemas hepáticos e diarreia. Os efeitos secundários juntamente com insucesso da terapêutica convencional despoletam a necessidade de surgirem novas terapêuticas no sentido de as substituir ou complementar minimizando por exemplo os efeitos adversos (Virdi, *et al.*, 2003).

#### **4.2. Terapia Fitoterápica**

O uso de fitoterápicos tem como objetivo ser uma forma auxiliar de terapêutica para os doentes diabéticos, tendo em conta que este tratamento complementar pode ter

benefícios que se somam à terapêutica convencional (Borges, *et al.*, 2008). Como já foi referido, o recurso à Fitoterapia nas últimas décadas tem aumentado expressivamente em diversas patologias, incluindo na DM. A OMS listou 21.000 plantas que são utilizadas para fins medicinais em todo o mundo, das quais 800 foram notificadas por mostrarem potencial antidiabético (Rizvi e Mishra, 2013). Existem várias plantas medicinais conhecidas pela sua atividade antidiabética, com diferentes mecanismos de ação e fitoconstituintes (Bhusan, *et al.*, 2010). A ação biológica das plantas está relacionada com a composição química dos produtos vegetais. As plantas contêm na sua composição compostos fenólicos, alcalóides, flavonóides, terpenóides e glicosídeos, que apresentam efeitos positivos.

Estes fitoconstituintes, componentes ativos das plantas, parecem executar mecanismos de ação que baixam os níveis de glicose no sangue. Esses mecanismos são variados, tais como: o aumento da libertação de insulina pelas células- $\beta$  do pâncreas; resistência às hormonas que aumentam a glicemia (glucagon e somastatina); aumento do consumo de glicose pelos tecidos e órgãos; (15); poder estimulante da regeneração das células- $\beta$  (5); aumento do efeito inibidor contra a enzima insulinase; aumento da síntese de glicogénio hepático ou diminuição da glicogenólise; inibição da absorção intestinal da glucose; etc. (Patel, *et al.*, 2012).

#### 4.2.1. Plantas medicinais utilizadas no tratamento complementar da *Diabetes Mellitus*

Tendo em conta a bibliografia consultada, onde se verificam vários estudos científicos nas diversas plantas medicinais utilizadas da DM, abordar-se-ão as plantas que assumem maior destaque. Desta forma, serão apresentados exemplos de estudos onde se evidenciam propriedades anti-diabéticas das plantas abordadas ou preparados destas, bem como seus compostos ativos, mecanismos de ação e efeitos adversos/toxicidade.

É importante referir, que a maioria dos estudos experimentais publicados sobre este tema entre 2001 e 2011, foram realizados em ratos ou ratinhos. Além disso, os fármacos mais frequentemente utilizados para a indução da diabetes nos animais foram estreptomicina (STZ) e aloxano. A ação citotóxica destes agentes é mediada por ROS com algumas diferenças no seu mecanismo de ação. O aloxano, por formação de

radicais superóxido, pode estimular o aumento da concentração de cálcio citosólico, que conduz à destruição das células  $\beta$  do pâncreas. A STZ entra na célula  $\beta$  via transportador de glicose 2 (GLUT2) e origina a alquilação do DNA. Além disso, através da ativação da poli-adenosina-ribose-difosfato que provoca a libertação de NO e origina a necrose das células  $\beta$  pancreáticas.

### *Momordica charantia*

Nome científico: *Momordica charantia*

Reino: *Plantae*

Família: *Cucurbitaceae*

Gênero: *Momordica*

Espécie: *charantia*



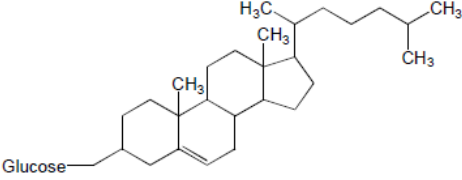
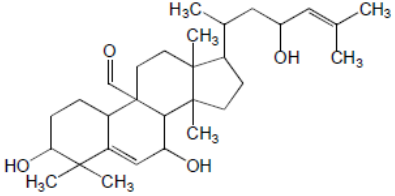
**Figura 2:** Imagem representativa da planta *Momordica charantia*.

A *Momordica charantia* (MC) (Figura 2) é uma planta que pertence à família das *Cucurbitaceae* e é vulgarmente conhecida por “melão amargo” ou “karela”. Deriva de uma outra planta, selvagem, e que posteriormente foi domesticada e melhorada por “Jiangsu High-quality Farm Product Development Center”, sendo atualmente plantada mundialmente em grandes áreas (Grover e Yadav, 2004). A MC é conhecida pelo seu sabor muito amargo e este é encontrado nas folhas, frutos, os caules e outras partes da planta (Singh, *et al.*, 2011).

Esta planta é usada como vegetal no subcontinente indiano, América do Sul e do Oriente. As pessoas normalmente fervem as folhas verdes e bebem o conteúdo amargo como infusão. Algumas pessoas cozinham a fruta com carne, enquanto outros comem como uma salada ou liquidificam-no num sumo de ervas. Em alguns casos, as pessoas neutralizam o sabor amargo, com a adição de um fruto ou com uma pitada de sal. Comercialmente, a planta é usada para fazer um pó, que é vendido como chá ou em forma de cápsula. Na medicina, a planta, seu fruto e o seu extrato em pó possuem uma longa história de utilização no tratamento de numerosas doenças, incluindo diabetes (Singh, *et al.*, 2011).

Extratos de vários componentes desta planta (fruto, sementes, raízes partes aéreas) foram relatados por terem atividade hipoglicemiantes (Ahmed, *et al.*, 2001 ; Choudhary, *et al.*, 2012). No entanto, o fruto é a parte de MC mais vezes relatada na bibliografia consultada. A MC é de longe a planta mais extensivamente estudada pelos investigadores e amplamente aclamada para o tratamento de DM desde os tempos antigos (Viridi, *et al.*, 2003).

O efeito hipoglicemiante da MC pode ser explicado por vários mecanismos de ação designadamente o aumento a utilização da glucose pelo fígado, diminuição da gliconeogénese através da inibição das enzimas glucose-6-fosfatase e a frutose-1,6-bisfosfatase, optimização da oxidação da glucose através da ativação da glucose-6-fosfato desidrogenase, aumento da absorção celular de glucose, promoção da libertação de insulina e potenciação do seu efeito. Há ainda, aumento do número de células- $\beta$  no pâncreas de animais diabéticos (Anon., 2007). Relativamente aos constituintes ativos de MC, embora não tenham sido definitivamente determinados, a pesquisa indica que os principais responsáveis pelas propriedades hipoglicemiantes são: péptido insulina-like, cucurbitanóides, alcalóides (momordicina - responsável pelo sabor amargo), lecitina, glicosídeos e saponinas (momorcharantina) (Figura 3) (Patel, *et al.*, 2012 ; Leung, *et al.*, 2009).

#	Chemical Structure
(1)	<p>Momorcharin</p> 
(2)	<p>Momordicin</p> 

**Figura 3:** Estrutura química dos compostos Momorcharantina e Momordicina.

No estudo apresentado por Ahmed (1998), a ingestão oral de extrato de fruta de MC parece levar a uma recuperação das células  $\beta$  parcialmente destruídas, também há demonstração do aumento da captação de glicose e armazenamento de glicogénio hepático pelos tecidos “in vitro”, e estimulação da secreção de insulina pelas células  $\beta$  isoladas das ilhotas de Langerhans. Há um aumento significativo dos níveis de insulina no plasma dos ratos STZ-diabéticos tratados com extrato de fruta de *M. Charantia* quando comparados com ratos STZ-diabéticos não tratados. No entanto, a base morfológica deste aumento continua desconhecida. Esta observação indica que MC pode desempenha um papel importante no aumento do número de células pancreáticas secretoras de insulina, existindo duas possibilidades para a explicação da sua ação: prevenção da morte de células  $\beta$  ou recuperação das células  $\beta$  parcialmente destruídas, estimulando assim os níveis de insulina (Ahmed, *et al.*, 2001).

Segundo Rizvi e Mishra o extrato etanólico de MC demonstra um efeito hipoglicemiante em ratos normais e STZ-diabéticos, pela inibição da glucose-6-fosfatase e também pela estimulação da atividade da glucose-6-fosfato desidrogenase. Neste estudo, é também referido a presença de saponinas, capazes de inibir a  $\alpha$ -glicosidase, e estão relacionadas com a estimulação de secreção de insulina (Rizvi e Mishra, 2013).

No estudo apresentado por Kar *et al* (2003), a atividade hipoglicemiante do extrato de fruta MC foi confirmada após duas semanas do início do estudo, onde foi monitorizado os valores de glicose, sendo determinado diariamente os valores de glicosúria e semanalmente os valores de glicemia (Kar, *et al.*, 2003).

Noutro estudo apresentado por Viridi *et al* (2003), MC foi estudada acerca do seu efeito hipoglicemiante utilizando pós de extratos dos frutos frescos e secos (três extratos diferentes), onde o extrato mais eficaz sofre uma comparação à administração oral de fármacos. Este estudo sistemático demonstra que o extrato em doses baixas como 20 mg / kg de peso corporal pode inverter a hiperglicemia induzida em ratos por aloxano, sem apresentar nenhuma toxicidade para o fígado e os rins, durante um período máximo de 4 semanas. Doses mais altas podem não só ser ineficazes como também causar toxicidade. Neste estudo descreve-se também, que a atividade anti-hiperglicêmica do fruto de MC, foi comparável à glibenclamida em ratos diabéticos. Segundo este autor, a vantagem desta preparação natural, reside na sua capacidade não só de controlar a hiperglicemia em dosagens baixas, mas também pode ser feita por períodos mais longos. Segundo este estudo, o melão amargo, um vegetal amplamente consumido, pode ser indicado para pacientes diabéticos com uma segurança baseada na sua utilização de longo prazo, e pode também atrasar o início de complicações secundárias (Viridi, *et al.*, 2003).

Ainda assim, foram observados efeitos tóxicos no extrato de melão amargo. A toxicidade da MC em animais incide essencialmente sobre o fígado e sistema reprodutor, ou seja, hepatotoxicidade e efeitos anti-fertilidade. Os efeitos não foram verificados em Humanos. No Homem, os efeitos adversos mais frequentes foram sintomas gastrointestinais, tais como, desconforto ou dor abdominal e diarreia (Dansa, *et al.*, 2007)

Segundo Malazy *et al* (2012), MC tem um efeito semelhante à insulina e isso deve-se à presença de compostos ativos, tais como, o ácido clorogénico e ácido cafeico. O ácido clorogénico por inibição da glucose-6-fosfatase nos microssomas do fígado diminui a gliconeogénese e glicogenólise e, conseqüentemente, reduz a hiperglicemia. Além disso, leva à inibição glucose-6-fosfatase, aumentando o transporte de glucose e sua

utilização. Por fim, parece estimular a secreção de insulina através de um aumento da produção de ATP (Malazy, *et al.*, 2012).

No que diz respeito às interações medicamentosas de MC, esta pode potenciar o efeito da insulina e antidiabéticos orais, devido aos seus efeitos hipoglicemiantes. Os pacientes devem ser aconselhados a uma monitorização restrita dos níveis de glicemia, caso associem esta planta medicinal ao seu regime terapêutico (Anon., 2007).

Nas culturas asiáticas o consumo do melão amargo por longos períodos é uma prática comum, e isto demonstra a segurança associada à sua ingestão. A injeção subcutânea do péptido extraído a partir da MC parece ser seguro, no entanto, a injeção intravenosa de extratos de MC é significativamente mais tóxica e não é recomendado. A presença do composto ativo momordicina parece estar relacionada com os efeitos antifertilizantes, e por isso, não é aconselhado o seu consumo em mulheres que pretendem engravidar. Este composto ativo está em maior quantidade nas sementes da planta. Nos extratos de sementes foi mostrado a indução de aborto nos ratinhos, e a raiz é documentada com ação estimulante uterina, daí o uso também não é recomendado em mulheres grávidas ou aqueles que pretendem engravidar. Em relação ao fruto não foi demonstrado indução de aborto. No entanto, a segurança do consumo deste durante gravidez não foi estabelecida (Anon., 2007).

*Eugenia jambolana*

Nome científico: *Eugenia jambolana*

Reino: *Plantae*

Família: *Myrtaceae*

Gênero: *Eugenia*

Espécie: *jambolana*



**Figura 4:** Imagem representativa da planta *Eugenia jambolana*.

A *Eugenia jambolana* (EJ) ou *Syzygium cumini* (Figura 4) é uma planta pertencente à família das *Myrtaceae* e é vulgarmente conhecida por ameixa preta ou jambolão. Trata-se de uma árvore de folhas perenes distribuídas por todo o subcontinente indiano, Sudeste Asiático e na África Oriental. A EJ é amplamente utilizada em vários países, incluindo a Índia, para o tratamento de muitos distúrbios, incluindo a diabetes (Sharma, *et al.*, 2008).

Diversos estudos clínicos e experimentais do jambolão revelaram que diferentes partes da planta, especialmente frutos, sementes e casca do caule possuem atividade antidiabética promissora. No entanto, as sementes são a parte da planta mais estudada. A casca tem um aspeto escamoso cinza, as flores são brancas perfumadas e os frutos (bagas) são ovais ou elípticos, de cor roxa ou quase preta e são comestíveis. As bagas contêm apenas uma semente e têm um sabor que geralmente é ácido e adstringente (Rizvi e Mishra, 2013).

A EJ tem sido continuamente avaliada e foi utilizada em inúmeros sistemas complementares e medicina alternativa da Índia e, antes da descoberta da insulina, foi um medicamento antidiabético da linha da frente, mesmo na Europa. Esta planta é utilizada sob a forma de sumos, geleias e polpas (Ayyanara e Babub, 2013).

As diversas partes da planta apresentam diferentes constituintes, que na sua maioria parecem exercer efeitos benéficos para a saúde. O principal ácido presente no fruto é o ácido málico, mas contém também vestígios de ácido oxálico, gálico e taninos que conferem a sua adstringência. A presença de antocianinas é responsável pela cor roxa do fruto. A glicose, frutose, manose e galactose são os açúcares presentes. Por sua vez, a casca do caule de EJ contém ácido betulínico,  $\beta$ -sitosterol, friedelina,  $\beta$ -sitosterol-D-glucósido, quercetina, miricetina, ácido gálico e flavonóides. As sementes, que são a parte mais estudada da planta, são constituídas por glicosídeo jambosina, ácido gálico, ácido elágico, 3,6-hexahidroxi difenilglucose, 4,6-hexahidroxi difenilglucose, 1-galloylglucose, 3-galloylglucose, quercetina,  $\beta$ -sitosterol.

Khan *et al* relata que a decocção do núcleo da semente de EJ é usada como uma preparação na diabetes e que também constitui um ingrediente essencial de várias

formulações de ervas antidiabéticas. Um aumento dos níveis séricos de insulina e uma inibição da atividade da enzima insulinase foi observado na administração oral do extrato em ratos diabéticos. Descreve ainda, que o extrato etanólico da semente de EJ também estabeleceu o seu potencial antioxidante juntamente com efeito hipoglicêmico em ratos diabéticos-STZ. Desta forma, o tratamento de combinação com uma dose mais baixa de gimepirida, juntamente com extrato etanólico de sementes de EJ mostrou efeitos hipoglicemiantes, bem como antihiper-glicêmico em ratos normais, concluindo-se a sua possível utilização em considerável redução da dose de medicamentos padronizados. No entanto, a análise do fruto não demonstrou nenhum efeito benéfico do extrato da planta em ratos diabéticos (Khan, *et al.*, 2009).

Segundo Patel *et al.*, a redução da glicose sanguínea pode ser devido ao aumento da secreção de insulina pelo pâncreas ou por inibição da degradação de insulina. A adição do extrato etanólico de sementes de EJ em ratos induzidos por aloxano apresenta uma redução significativa nos níveis de glicemia no sangue e aumento na histopatologia das ilhotas pancreáticas. Neste sentido, o efeito do extrato das sementes de EJ nas ilhotas pancreáticas de animais normais e diabéticos foi observado, verificando-se que há um aumento da secreção de insulina a partir das células. Neste estudo, também se constatou a inibição da atividade da enzima insulinase (enzima que inativa a insulina) (Patel, *et al.*, 2012).

No artigo apresentado por Srivastava e Chandra, o efeito da administração oral do extrato de sementes de EJ foi comparado com administração de glibenclamida e insulina durante um mês. Os resultados foram satisfatórios, visto que houve um aumento da atividade da enzima hexocinase de 64,7, **72,7** e 79,5%, respectivamente, e uma diminuição da atividade da glicose-6-fosfatase de 64,7, **73,5** e 88,4%, respectivamente. Estes resultados sugerem um aumento da utilização de glicose para produção de energia e diminuição da gliconeogênese (Srivastava e Chandra, 2013).

Noutro estudo, realizado por Sharma *et al.*, não foi observado nenhum efeito tóxico após tratamento de 1 mês. (Sharma, *et al.*, 2006) Em toda a bibliografia consultada, este é o único artigo que aborda a toxicidade da planta.

*Olea europaea*

Nome científico: *Olea europaea*

Reino: *Plantae*

Família: *Oleaceae*

Gênero: *Olea*

Espécie: *europaea*

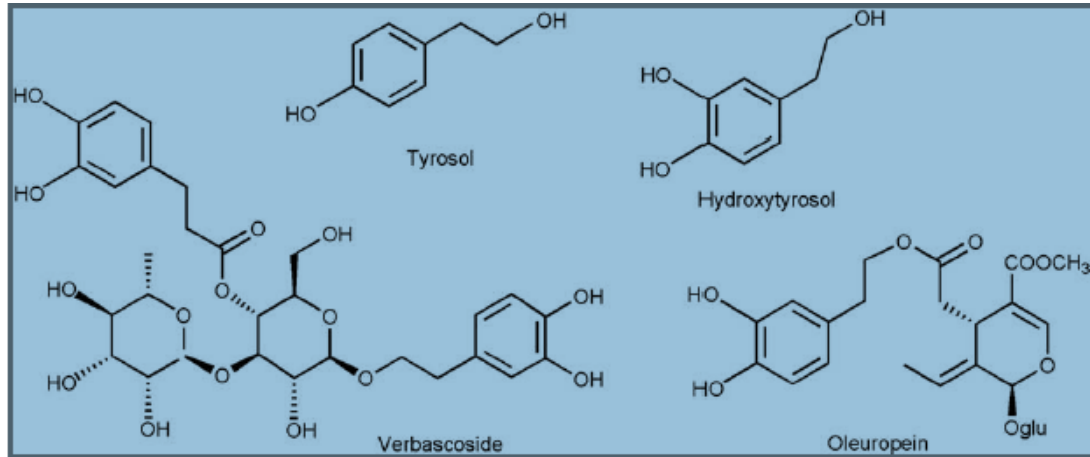


**Figura 5:** Imagem representativa da planta *Olea europaea*.

A *Olea europaea* (OE) (Figura 5) é uma planta pertencente à família *Oleaceae* e é vulgarmente designada como Oliveira. Trata-se de uma pequena árvore perene, de 12 a 20 pés de altura, com veneráveis ramos rígidos e uma casca acinzentada. As folhas são lanceoladas ou ovado-lanceoladas, com uma cor verde por cima e na parte de baixo um aspeto grisalho. Por sua vez, as flores são pequenas, em racemos, axilares e muito mais curtas do que as folhas (Khan, *et al.*, 2007). Esta árvore é um símbolo tradicional da abundância, glória e paz, e os seus ramos foram historicamente usados para coroar o vitorioso em amistosos e guerras sangrentas (El e Karakaya, 2009). Um dos seus bioprodutos mais ricos é o azeite, único óleo comestível de grande produção obtido por métodos físicos, a partir do fruto de OE, e mostra características sensoriais e propriedades nutricionais que permite distingui-lo de outros (Khan, *et al.*, 2007).

Além disso, tem havido um grande interesse nos efeitos de vários chás de ervas sobre a saúde. Deste modo, o chá de folha de oliveira é um dos mais comuns chás tradicionais utilizados pelos povos mediterrâneos para curar certas doenças (El e Karakaya, 2009). As folhas das árvores de oliveira são a parte da planta relacionadas com ações farmacológicas e são bastante conhecidas pelos seus efeitos sobre o metabolismo, em particular como um medicamento tradicional à base de plantas com efeito em várias patologias, inclusive a DM (Sato, *et al.*, 2007). A composição química de folhas de oliveira, varia dependendo de diversas condições, tais como a origem, a proporção de ramos da árvore, condições climáticas, teor de humidade e grau de contaminação com o solo e óleos (El e Karakaya, 2009). A oleuropeína e os seus derivados, hidroxitirosol e tirosol, são os principais constituintes fenólicos das folhas (Figura 6). Mas além destes, contêm também oleuropeósido, ácido oleanólico, verbacososídeo, ácido cafeico, ácido

p-cumárico, ácido vanílico, vanilina, luteolina, diosmetina, luteolina-7-glicosídeo, apigenina-7-glicosídeo e diosmetina-7-glucósido (Sato, *et al.*, 2007 ; Long, *et al.*, 2010 ; Kaeidia, *et al.*, 2011).



**Figura 6:** Estruturas químicas dos compostos ativos presentes nas folhas de *Olea europaea*.

Os mecanismos de ação sugeridos para a ação de OE são a potenciação da liberação da insulina induzida pela glicose e o aumento da absorção de glicose periférica (Eidi, *et al.*, 2009). As propriedades anti-diabéticas eram, até então, relacionadas essencialmente com a presença de oleuropeína. No entanto, vários estudos têm verificado que uma possibilidade para combater a resistência à insulina resulta da observação que este procedimento está relacionado com a disfunção mitocondrial do músculo-esquelético, o que sugere que a redução da atividade mitocondrial é uma das primeiras marcas da DM tipo 2. Neste sentido, o isolamento do ácido oleanólico, que é um triterpeno agonista para TGR5, demonstra grande relevância terapêutica para o tratamento da DM tipo 2 (Sato, *et al.*, 2007). TGR5 foi identificado como o primeiro recetor de superfície de células ativadas por ácidos biliares, e que este recetor é relatado por mediar algumas das funções endócrinas dos ácidos biliares. Os ácidos biliares estão emergindo como importantes moléculas sinalizadoras metabólicas. Estes, foram mostrados por aumentar o gasto de energia, em parte, através da ativação da função mitocondrial, impedindo o desenvolvimento da obesidade e resistência à insulina em ratos alimentados com um elevado teor de gordura. TGR5 diminui o aumento de peso induzido por níveis elevados de gordura e tem uma atividade anti-hiperglicemiante potente, o que pode contribuir

para o efeito anti-diabético das folhas de oliveira. Desta forma, o ácido oleanólico reduz a glicose no soro em ratos alimentados com uma gordura elevada dieta e aumenta a tolerância à glucose (Sato, *et al.*, 2007 ; El e Karakaya, 2009).

O mecanismo de ação das folhas de Oliveira parece estar também relacionado com uma ação antioxidante, o que pode ser vantajoso para atenuar o aparecimento das complicações associadas à DM, pois o stresse oxidativo e a presença de radicais livres estão relacionados com o seu desenvolvimento. O stress oxidativo na diabetes conduz a danos nos tecidos, como a peroxidação lipídica, inativação de proteínas, etc. (Al-Azzawie e Alhamdani, 2006).

Al-Azzawie e Alhamdani (2006) estudaram os efeitos hipoglicemiantes e antioxidantes da oleuropeína em coelhos diabéticos induzidos por aloxano. Os coelhos foram tratados com 20 mg / kg de peso corporal de oleuropeína durante 16 semanas. Os níveis de glicose no sangue foram significativamente menores nos coelhos tratados com oleuropeína, em comparação com coelhos diabéticos controlo, que continuaram a apresentar elevados níveis de glicose durante o período de estudo. Os resultados demonstraram que a oleuropeína pode ser benéfica para inibir hiperglicemia e o stresse oxidativo induzido pela diabetes, e sugerem que a administração de oleuropeína pode ser útil na prevenção de complicações diabéticas associadas ao stresse oxidativo (Al-Azzawie e Alhamdani, 2006).

### *Bauhinia forficata*

Nome científico: *Bauhinia forficata*

Reino: *Plantae*

Família: *Leguminosae*

Gênero: *Bauhinia*

Espécie: *forficata*



**Figura 7:** Imagem representativa da planta *Bauhinia forficata*.

A *Bauhinia forficata* (BF) (Figura 7) é uma planta pertencente à família *Leguminosae* e é vulgarmente conhecida como “pata de vaca”. A espécie *forficata* é a mais utilizada do género *Bauhinia*, principalmente no Brasil, como um remédio tradicional no tratamento da DM. Trata-se de uma planta arbórea de origem asiática, que pode atingir os 12 metros de altura (Pepato, *et al.*, 2002).

As folhas da árvore de BF têm cerca de 10 centímetros de comprimento e lembram a forma que lhe dá o nome. São a parte da planta relatada pela ação hipoglicemiante, essencialmente devido à presença de flavonoides. Kaempferitrina é o composto ativo que se encontra em maior quantidade, e estudos demonstram que este apenas se encontra nas folhas, estando ausente em todas as outras partes da planta. No entanto, existem outros compostos ativos tais como Kaempferol-3-O- $\alpha$ -Diraminosídeo e sitosterol (Figura 8) (Pepato, *et al.*, 2002).

---

<i>B. forficata</i>	Flavonóides	Kaempferitrina; Kaempferol-3-O- $\alpha$ -Diraminosídeo
	Esteróides	Sitosterol

---

**Figura 8:** Compostos ativos presentes em *Bauhinia forficata*.

Sousa *et al.* propõem que o mecanismo hipoglicemiante exercido pela flavonóide predominante (Kaempferitrina) envolve um efeito semelhante à insulina no consumo da glicose periférica, a inibição da reabsorção de glicose no rim, um atraso no catabolismo da insulina (inibição de insulinasas) e/ou potenciação do efeito da insulina residual. Relatam também que Kaempferitrina apresenta uma potencial ação antioxidante. Neste sentido, é sabido que existe uma relação entre as ROS e o desenvolvimento de muitas doenças humanas. As ROS foram associadas a mais de 200 doenças, incluindo diabetes. Ainda é incerto se o stresse oxidativo contribui para a origem da diabetes em seres humanos, no entanto, existe alguma evidência que os diabéticos apresentam as defesas antioxidantes numa condição vulnerável (Sousa, *et al.*, 2004).

A nível de interações medicamentosas, esta planta medicinal pode potenciar o efeito de hipoglicemiantes orais e da insulina, sendo assim necessário procurar conselhos e supervisão médica, a fim de controlar/monitorizar os níveis de glicemia caso inclua esta planta medicinal no seu regime terapêutico. Desta forma, o uso da planta BF está contra-indicada em indivíduos com hipotensão (Silva e Filho, 2002).

## **V. PRODUTOS COMERCIALIZADOS EM FARMÁCIAS E DIETÉTICAS**

Este capítulo apresenta alguns produtos que são comercializados em Portugal, que contêm algumas das plantas medicinais acima referidas. Vão também ser descritas algumas das informações que acompanham os produtos.

Embora o tema deste trabalho seja a Fitoterapia, e por isso, seria lógico mostrar apenas fitoterápicos, isto não vai ser possível uma vez que como já foi descrito anteriormente, estes produtos necessitam da autorização de introdução no mercado pelo Infarmed, que associa o cumprimento de diversas regras. Desta forma, as indústrias tentam contornar esta situação, colocando os produtos à venda como suplementos à base de plantas - suplementos alimentares.

Segundo o Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de Junho de 2003, os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquidos, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (Decreto-Lei nº 136/2003).

Desta forma, os suplementos alimentares ficaram enquadrados na legislação aplicada a géneros alimentícios, ficando remetida ao produtor a responsabilidade de assegurar a exatidão dos factos, rótulos e lista de ingredientes, bem como se lhe remeteu a responsabilidade de assegurar que a rotulagem representa fielmente o conteúdo e que os ingredientes são seguros. Assim sendo, a entidade responsável pela avaliação dos riscos

em Portugal é a Agência para a Qualidade e Segurança Alimentar, que colabora com a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos. Estas, cooperam com entidades fiscalizadoras, a Direcção-Geral de Fiscalização e Controlo da Qualidade Alimentar e as Direcções regionais de agricultura. Para colocar um suplemento alimentar no mercado, o fabricante/distribuidor tem de notificar previamente as autoridades competentes. Para tal, antes da colocação no mercado, o rótulo com que será comercializado o produto deve ser enviado para aprovação. Até Agosto de 2007, a notificação dos rótulos era enviada para a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), tendo sido, desde então, transferida para o Gabinete de Planeamento e Políticas do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas (Durão, 2008).

Por fim, não é permitida qualquer menção na rotulagem ou publicidade que atribua aos suplementos propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, bem como não é permitido declarar, expressa ou implicitamente, que uma alimentação equilibrada e variada não constitui fonte suficiente de nutrientes. É ainda importante salientar, que a indústria de suplementos à base de plantas não é obrigada a realizar ensaios clínicos controlados e randomizados (Durão, 2008).

### 5.1. Noglic

“Noglic é um suplemento alimentar para diabéticos que contém extratos de *Momordica Charantia*, *Gymnema*, Canela, ácido  $\alpha$ -lipóico e Crómio, úteis para manter os níveis fisiológicos de açúcar no sangue.” (Figura 9) (Novo-Horizonte, s.d.).

- ✓ Composição: agentes de carga: fosfato de cálcio, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina; *Momordica charantia*: frutos de tit. 3%, ingredientes amargos (150 mg); *Gymnema silvestre*: folha de tit. 25% ácido gimnémico (150 mg); Canela (*Cinnamomum zeylanicum*) casca d.e.\* 4/1 (125 mg); ácido  $\alpha$ -lipóico (100 mg); Anti-agregante: estearato de magnésio vegetal e dióxido de silício; cloridrato de crómio;
- ✓ Posologia: 1 comprimido, 15 minutos antes das principais refeições com bastante água;

- ✓ Apresentação: Caixa com 30 comprimidos.



**Figura 9:** Apresentação comercial do produto Noglic (Novo-Horizonte, s.d.).

## 5.2. Glucose Factors

“ Glucose Factors é um suplemento alimentar para adultos que fornece nutrientes e plantas que têm um efeito regulador no metabolismo da glucose e que podem ajudar a manter o equilíbrio dos níveis de açúcar no sangue;” (Figura 10) (Solgar, 2013).

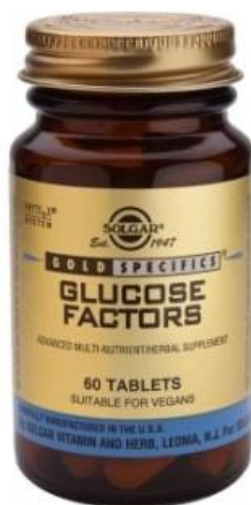
- ✓ Posologia: 2 comprimidos por dia, de preferência à refeição. Não exceder a toma diária recomendada;
- ✓ Apresentação: Caixa com 60 comprimidos;
- ✓ Notas: Este produto não se destina a pessoas com hipoglicémia; Em caso de gravidez ou amamentação, se toma alguma especialidade farmacêutica ou sofre de alguma doença, consulte o médico ou farmacêutico antes de tomar este suplemento;

✓ Composição:

INGREDIENTES		% DDR CE*
01295EN07 RD / EAN: 0033984012950		
<b>Cada 2 comprimidos fornecem:</b>		
Agente de volume: celulose microcristalina		
Magnésio (como óxido)	200mg	53
Inulina em pó	300mg	
Extrato estandardizado do fruto de <i>Momordica charantia</i> em pó (0,5mg [0,5%] de charantina, 7mg [7%] de princípios amargos)	100mg	
Antiaglomerantes: ácido esteárico vegetal, dióxido de silício, estearato de magnésio vegetal		
Carboximetilcelulose		
Ácido alfa-lipóico	30mg	
Extrato de sementes de feno-grego em pó (4:1)	30mg	
Extrato de folha de chá verde em pó (7,5mg [25%] polifenóis)	30mg	
Zinco (como citrato)	5mg	50
Glicerina vegetal		
Agente de revestimento: hidroxipropilmetilcelulose		
Niacina (B3, como niacinamida)	10mg	62,5
Antioxidante (mistura** em pó de prep. de beta-caroteno e ácido ascórbico)		
Vitamina B6 (como hidrocloreto de piridoxina)	5mg	357
Crómio (como picolinato)	200µg	500

\* Dose Diária Recomendada pela CE

\*\* PhytO<sub>2</sub>X™ é uma mistura especial de antioxidantes naturais cujo propósito é manter a frescura dos ingredientes.



**Figura 10:** Apresentação comercial do produto Glucose Factors (Solgar, 2013).

### 5.3. Diabetter

“Diabetter é um suplemento alimentar indicado para o controle da glicémia e para estados inflamatórios do pâncreas;” (Figura 11) (Dalipharma, 2013).

- ✓ Composição: água; Pedra Hume Caa 41,5%; Arando (fruto) 31.8%; Pata de Vaca (*Bauhinia forficata*) 26.1%; Anti-agregante: Fosfato Tricálcico; Lactose; Estrato de Magnésio, Talco;
- ✓ Posologia: 2 comprimidos antes das três refeições principais;
- ✓ Apresentação: Caixa com 75 comprimidos;
- ✓ Precauções: Grávidas ou amamentação;



**Figura 11:** Apresentação comercial do produto Diabetter (Dalipharma, 2013).

#### 5.4. Extrato seco de folhas de *Bauhinia forficata*

- ✓ Quantidade: 100 gramas;
- ✓ Modo de usar: Infusão: 1.5 g de folhas para 1 chávena de água, tomar 3 chávenas por dia; (Portuense, 2013).



**Figura 12:** Apresentação comercial do extrato seco das folhas de BF (Portuense, 2013).

#### 5.4. Arkocapsúlas de Oliveira

“Este produto é um suplemento alimentar utilizado em Portugal que tem como principal função ajudar nos casos de hipertensão ligeira a moderada diminuindo o risco de doença cardiovascular. No entanto, é uma adjuvante no controlo da DM tipo 2;” (Figura 13) (Arkocapsulas, 2013).



**Figura 13:** Apresentação comercial de Arkocapsulas de OE (Arkocapsulas,

2013).

- ✓ Posologia: 2 cápsulas ao pequeno-almoço e ao jantar. A tomar durante a refeição com um copo de água;
  
- ✓ Composição: 10mg/cápsula de pó integral criotriturado da folha de Oliveira (*Olea europaea*) doseada a 5% de oleuropeósido;
  
- ✓ Estudos Científicos: Num estudo clínico realizado durante 3 meses, em 2 grupos de doentes com hipertensão moderada (idades entre os 40 e 65 anos) verificou-se um abaixamento da tensão arterial, da glicémia e da calcémia;

## VI. CONCLUSÃO

A hiperglicemia associada à DM pode ser controlada pelo controlo da dieta, exercício físico, hipoglicemiantes orais e terapêutica com insulina. Tanto o tratamento com insulina, quer com hipoglicemiantes orais têm efeitos colaterais e problemas de adaptação. Além disso, as complicações secundárias da diabetes que aparecem com o tempo, têm um grande impacto nas taxas de morbilidade e mortalidade. Portanto, o desenvolvimento de novas abordagens, mesmo que complementares, para o tratamento da diabetes é desejável.

No entanto, existem poucos estudos em relação às plantas referidas no tratamento de diabetes. Apesar de mais de 800 plantas serem referidas pelas suas propriedades anti-diabéticas, na maioria dos casos há pouca evidência científica provando a eficácia e mecanismo de ação, que na maioria dos casos ainda não foi claramente estabelecido. Logo, existe uma necessidade muito grande de serem realizadas mais pesquisas nessa área, a fim de identificar as substâncias ativas, bem como os mecanismos de ação nos sistemas biológicos com rigor científico, já que a DM é considerada um problema de saúde pública e de grande impacto económico. Embora os sistemas tradicionais de medicina revelem uma forte história de uso destas plantas para apoiar a sua ação antidiabética, a reprodutibilidade da segurança e eficácia permanece questionável. Assim, pesquisas futuras visando a identificação de moléculas ativas são necessárias para apoiar a eficácia.

Neste sentido, é também necessário que os profissionais de saúde se qualifiquem no âmbito das terapêuticas não-convencionais, de forma a estarem habilitados a orientar adequadamente os seus usuários. Desta forma, a Fitoterapia poderá ter muito interesse na DM, mas ainda há muito caminho a percorrer no sentido de conhecer todos os seus benefícios, riscos e correta aplicação.

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed, I. *et al.*, (2001). Hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects of anti-diabetic *Momordica charantia* (karela) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Issue 51, pp. 155-161.

Al-Azzawie, H. e Alhamdani, M., (2006). Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sciences*, Issue 78, pp. 1371-1377.

Anon., (2007). *Momordica charantia* (Bitter melon). *Alternative Medicine Review*, Volume XII.

Arkocapsulas, (2013). *Arkocapsulas*. [Online] Available at: [http://www.arkocapsulas.pt/detalhe\\_planta.php?id=11](http://www.arkocapsulas.pt/detalhe_planta.php?id=11) [Acedido em 16 Agosto 2013].

Ayyanara, M. e Babub, P., (2013). *Syzygium cumini* (L.) Skeels., a novel therapeutic agent for diabetes: Folk medicinal and pharmacological evidences. *Complementary Therapies in Medicine*, Issue 21, pp. 232-243.

Barata, J., (2008). *Terapêuticas alternativas de origem botânica - efeitos adversos e interações medicamentosas*. Lisboa: Lidel edições.

Bent, S., M.D., Ko, R. e Pharm, D., (2004). Commonly Used Herbal Medicines in the United States: A Review. *The American Journal of medicine*, pp. 478-485.

Bhusan, M. *et al.*, (2010). AN ANALYTICAL REVIEW OF PLANTS FOR ANTI DIABETIC ACTIVITY WITH THEIR PHYTOCONSTITUENT & MECHANISM OF ACTION. *Internacional journal of pharmaceutical sciences and research*, Volume I.

Borel, J. e al, e., (2001). *Bioquímica para o clínico: mecanismos moleculares e químicos na origem das doenças*. Lisboa: Instituto Piaget.

Borges, K., Bautista, H. e Guilera, S., (2008). DIABETES – UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS COMO FORMA OPCIONAL DE TRATAMENTO. *Revista electrónica de Farmácia*, Volume II, pp. 12-20.

Choudhary, S. *et al.*, (2012). Comprehensive Evaluation of Anti-hyperglycemic Activity of Fractionated *Momordica charantia* Seed Extract in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

Choudhary, S., Chhabra, G., Sharma, D. e Vashishta, A., (2012). Comprehensive Evaluation of Anti-hyperglycemic Activity of Fractionated *Momordica charantia* Seed Extract in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

Cofenacis, (2008). *Conselho Federativo das Medicinas não convencionais*. [Online] Available at: [http://www.cofenacis.org/Fitoterapia\\_completa.pdf](http://www.cofenacis.org/Fitoterapia_completa.pdf) [Acedido em 10 Julho 2013].

Cunha, A. P., (2003). ASPECTOS HISTÓRICOS SOBRE PLANTAS MEDICINAIS, SEUS CONSTITUINTES ACTIVOS E FITOTERAPIA.. In: *Plantas e produtos vegetais em fitoterapia*. Lisboa: FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN .

Dalipharma, (2013). *Dalipharma*. [Online] Available at: [http://www.dalipharma.com/product\\_info.php?products\\_id=78](http://www.dalipharma.com/product_info.php?products_id=78) [Consultado em 15 Agosto 2013].

Dansa, A., Villarruzb, M. e Jimenoa, C., (2007). The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in Type 2 Diabetes Mellitus needs further studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, Issue 60, pp. 554-559.

Dansa, A., Villarruzb, M. e Jimeno, C., (2007). The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in Type 2 Diabetes Mellitus needs further studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, Issue 60, pp. 554-559.

Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto [Em linha]. Disponível em <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em 19/08/2013].

Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de Junho [Em linha]. Disponível em <[http://pauta.dgaiec.min-financas.pt/NR/rdonlyres/69842095-3C0F-4A05-A8B4-AA9808CC7282/0/P17\\_DL136\\_03.PDF](http://pauta.dgaiec.min-financas.pt/NR/rdonlyres/69842095-3C0F-4A05-A8B4-AA9808CC7282/0/P17_DL136_03.PDF)>. [Consultado em 19/08/2013].

DGS, (2002). *Direcção Geral da Saúde- Circular Normativa*. [Online] Available at: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i005604.pdf> [Acedido em 17 Janeiro 2013].

Durão, C., (2008). *Sociedade Portuguesa de ciências da nutrição e alimentação*. [Online] Available at: <http://www.spcna.pt/publicacoes/?imc=7n&publicacao=21&ano=2008&fmo=pe> [Acedido em 25 Agosto 2013].

Eidi, A., Eidi, M. e Darzi, R., (2009). Antidiabetic Effect of *Olea europaea* L. in Normal and Diabetic Rats. *Wiley InterScience*, pp. 347-350.

El, S. e Karakaya, S., (2009). Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutrition Reviews*, Volume XI, pp. 632-638.

Grover, J. e Yadav, S., (2004). Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, Issue 93, pp. 123-132.

Infarmed, (2008). *INFARMED 15 anos: olhar o passado, projectar o futuro*. [Online] Available at: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/INSTITUCIO\\_NAIS/15\\_ANOS/pdf\\_FINAL\\_infarmed.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/INSTITUCIO_NAIS/15_ANOS/pdf_FINAL_infarmed.pdf) [Acedido em 8 Agosto 2013].

Kaeidia, A., Mahanib, S., Sheibania, V. e Abbasnejadb, M., (2011). Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: In vitro and in vivo studies. *Journal of Ethnopharmacology*, Issue 136, pp. 188-196.

Kar, A., Choudhary, B. e Bandyopadhyay, N., (2003). Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, Issue 84, pp. 105-108.

Khan, M. *et al.*, (2007). *Olea europaea*: A Phyto-Pharmacological Review. *PHCOG REV*, Volume I.

Khan, V., Najmi, A. e Pillai, K., (s.d.) A pharmacological appraisal of medicinal plants with antidiabetic potential. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*.

Leung, L. *et al.*, (2009). Anti-diabetic and hypoglycaemic effects of *Momordica charantia* (bitter melon): a mini review. *British Journal of Nutrition* , Issue 102, pp. 1703-1708.

Li, W., Zheng, H., Bukuru, J. e De Kimpe, N., (2004). Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, Issue 92, pp. 1-21.

Long, H., Tilney, P. e Wyk, B., (2010). The ethnobotany and pharmacognosy of *Olea europaea* subsp. *africana* (Oleaceae). *South African Journal of Botany*, Issue 76, pp. 324-331.

Malazy, O., Larijani, B. e Abdollahi, M., (2012). A Systematic Review of in vitro Studies Conducted on Effect of Herbal Products on Secretion of Insulin from Langerhans Islets. *J Pharm Pharmaceut Sci*, Volume III, pp. 447-466.

Marles, R. e Farnsworth, N., (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, Volume 2, pp. 137-189.

Novo-Horizonte, (s.d.) *Novo Horizonte*. [Online] Available at: [http://www.novo-horizonte.net/Imgs/content/article\\_69/noglic.pdf](http://www.novo-horizonte.net/Imgs/content/article_69/noglic.pdf) [Acedido em 10 Agosto 2013].

Oliveira, J. e Milech, A., (2004). *Diabetes Mellitus: Clinica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu.

OND, (2009). *Portal da saúde*. [Online] Available at: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/4747F2BE-D534-4983-9A94-C5B7066C9731/0/i012326.pdf> [Acedido em 12 Dezembro 2012].

Patel, D., Kumar, R., Laloo, D. e Hemalatha, S., (2012). Natural medicines from plant source used for therapy of diabetes mellitus: An overview of its pharmacological aspects. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* , pp. 239-250.

Pepato, M. *et al.*, (2002). Anti-diabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* , Issue 81, pp. 191-197.

Portuense, E., (2013). *Ervanário Portuense*. [Online] Available at: <http://www.ervanarioportuense.pt/loja/plantas-medicinais-simples/515-pata-de-vaca--5600442226102.html>. Acedido em 20 Agosto 2013].

Quintas, A., Freire, A. e Halpenn, M., (2008). In: *Bioquímica: Organização molecular da vida*. Lisboa: Lidel Edições, pp. 433-445.

Rang, H., Dale, M., Ritter, J. e Flower, R., (2008). *Rang and Dale's Pharmacology*. 6º ed. s.l.:Elsevier Editora.

Rizvi, S. e Mishra, N., (2013). Traditional Indian Medicines Used for the Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*.

Rosa, R., Barcelos, A. e Bampi, G., (2012). Investigação do uso de plantas medicinais no tratamento de indivíduos com diabetes melito na cidade de Herval D' Oeste - SC. *Revista Brasileira Pl. Med., Botucatu, v.14, n.2, p.306-310, 2012.*, Volume 14, pp. 306-310.

Sato, H., Genet, C., Strehle, A. e Thomas, C., (2007). Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, pp. 793-798.

Sharma, B., Balomajumder, C. e Roy, P., (2008). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, Issue 46, pp. 2376-2383.

Sharma, S., Nasir, A., Prablu, K. e Murthy, P., (2006). Antihyperglycemic effect of the fruit-pulp of *Eugenia jambolana* in experimental diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, pp. 367-373.

Silano, V. *et al.*, (2011). Regulations applicable to plant food supplements and related products in the European Union. *Food & Function*.

Silva, K. e Filho, V., (2002). PLANTAS DO GÊNERO *Bauhinia*: COMPOSIÇÃO QUÍMICA E POTENCIAL FARMACOLÓGICO. *Quim. Nova*, Volume 25, pp. 449-454.)

Simón, A. *et al.*, (2008). *Orden dos Farmacêuticos*. [Online] Available at:

[http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc6256.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc6256.pdf)

[Acedido em 20 Fevereiro 2013].

Singh, J. *et al.*, (2011). Medicinal Chemistry of the Anti-Diabetic Effects of Momordica Charantia: Active Constituents and Modes of Actions. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, Volume V, pp. 70-77.

Solgar, (2013). *Solgar*. [Online]

Available at: <http://www.solgar.pt/SolgarProducts/Glucose-Factors-Comprimidos.htm>

[Acedido em 13 Agosto 2013].

Sousa, E. *et al.*, (2004). Hypoglycemic Effect and Antioxidant Potential of Kaempferol-3,7-O-( $\alpha$ )-dirhamnoside from Bauhinia forficata Leaves. *Journal Nat. Prod*, Issue 67, pp. 829-832.

Spiteri, M., Attard, E., Serracino-Inglott, A. e Azzopardi, L., (2013). Compilation of a herbal medicine formulary for herbal substances in Malta and its usefulness amongst healthcare professionals. *Journal of Young Pharmacists*, Volume 5, pp. 22-25.

Srivastava, S. e Chandra, D., (2013). Pharmacological potentials of Syzygium cumini: a review. *Society of Chemical Industry*, Issue 93, pp. 2084-2093.

Virdi, J. *et al.*, (2003). Antihyperglycemic effects of three extracts from Momordica charantia. *Journal of Ethnopharmacology*, Issue 88, pp. 107-111.

Whiting, D., Guariguata, L., Weil, C. e Shaw, J., (2011). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Issue 94, pp. 311-321.

WHO, (2004). *WHO*. [Online]

Available at:

[http://www.who.int/medicines/areas/coordination/zambia\\_registration\\_herbal.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/coordination/zambia_registration_herbal.pdf)

[Acedido em 10 Agosto 2013].

WHO, (2012). *World Health Organization*. [Online]

Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>

[Acedido em 15 janeiro 2013].

Zhang, J. *et al.*, (2012). Quality of herbal medicines: Challenges and solutions. *Complementary Therapies in Medicine*, Volume 20, pp. 100-106.