A atividade anti-hiperglicemiante da farinha da casca do Maracujá (Passiflora spp.) Como estratégia para o manejo do diabetes mellitus tipo 2

The anti-hyperglycemiating activity of the wheel flour Passion fruit (Passiflora spp.) As a strategy for the management of type 2 diabetes mellitus

***Teofilho Aquino Paiva*[1]**
***Gabrielle Arruda Sousa*[2]**
***Thyago Araújo Gurjão*[4]**
***Aline Carla de Medeiros*[5]**
***Letícia Emanuelly Barbosa da Silva*[3]**
***Francisco de Assys Romero da Mota Sousa*[4]**
***Nágela Maria Henrique Mascarenhas*[4]**
***Patricio Borges Maracaja*[5,6]**
***Emmanuel Moreira Pereira*[6]**
***Geovergue Rodrigues de Medeiros* [1, 6]**
***Nandson Lopes Nunes*[7]**

Resumo: O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição hormonal multifatorial que pode resultar na perda funcional progressiva das células β do pâncreas, manifestando-se clinicamente através de hiperglicemia persistente. O tratamento envolve mudança de hábitos de vida geralmente já consolidados e abordagens farmacológicas, o que coloca o DM2 como uma condição de difícil controle. Abordagens terapêuticas complementares recentemente vêm ganhando atenção, dentre elas, o uso da fitoterapia a qual parece se relacionar com um auxílio na atividade anti-hiperglicemiante, sobretudo os derivados da farinha da casca do maracujá (*Passiflora* spp.). Logo, a alta prevalência, o difícil controle de DM2 e seus gastos intrínsecos proporcionados apontam para a necessidade incrementar alternativas que otimizem as estratégias de normalização glicêmica. Dessa forma, o presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura elaborada a partir dos descritores "Diabetes mellitus", "*Passiflora*" e "Glycemic Control", devidamente indexados no Medical Headings Subject (MESH) e combinados pelo operador booleano AND. Com isso, foram selecionados os artigos indexados na modalidade texto completo, publicados nos últimos 10 anos sem restrição quanto ao idioma de publicação. Esses evidenciaram uma escassez de dados e de ensaios experimentais sobre a atividade anti-hiperglicemiante da farinha da casca do maracujá e certas heterogeneidades e controversas quanto aos desfechos dos estudos já existentes, permeando por bons resultados anti-hiperglicemiantes e outros sem efeito relevante. Esse cenário evidencia a necessidade de esforços adicionais para determinar a atividade da *Passiflora* spp. no manejo do controle glicêmico dos pacientes com DM2, bem como formulações viáveis para tal fim.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. *Passiflora*. Controle Glicêmico. Tratamento.

DOI: https://doi.org/10.61223/coopex.v14i5.499

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a multifactorial hormonal condition that can result in the progressive functional loss of pancreatic β cells, clinically manifested through persistent hyperglycemia. Treatment involves changing lifestyle habits, usually already established, and pharmacological approaches, which makes DM2 a difficult condition to control. Complementary therapeutic approaches have recently gained attention, among them, the use of phytotherapy, which seems to be related to an aid in antihyperglycemic activity, especially those derived from passion fruit peel flour (*Passiflora* spp.). Therefore, the high prevalence, the difficult control of DM2 and its intrinsic costs point to the need to increase alternatives that optimize glycemic normalization strategies. Thus, the present study is an

[1] Graduando em Farmácia na Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil; E-mail:teofilhoaq@gmail.comRodrigues
[2]Graduanda em Farmácia na Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil; E-mail:gabiarruda35@gmail.com
[3]Graduanda em Farmácia na Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil; E-mail:leticia.emanuelly94@gmail.com
[4]Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil; E-mail: assis.agronomia@gmail.com; thyagogurjaovp@gmail.com; eng.nagelamaria@gmail.com
[5] PPGGSA – Programa de Pos Graduação em Gestão em Sistemas Agroindustriais do CCTA/UFCG – Pombal – PB https://orcid.org/0000-0002-0161-3541 e https://orcid.org/0000-0003-4812-0389
[6] INSA – Instituto Nacional do Semiárido – Campina Grande – PB https://orcid.org/0000-0001-6544-1518 e https://orcid.org/0000-0003-4812-0389
[7] UNIFIPE – Graduando em Medicina nadsonnunes128@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-2606-5297

integrative literature review based on the descriptors “Diabetes mellitus”, “*Passiflora*” and “Glycemic Control”, duly indexed in the Medical Headings Subject (MESH) and combined by the Boolean AND operator. With this, articles indexed in the full text modality, published in the last 10 years without restriction as to the language of publication, were selected. These evidenced a scarcity of data and experimental tests on the antihyperglycemic activity of passion fruit peel flour and certain heterogeneities and controversies regarding the outcomes of existing studies, permeating by good antihyperglycemic results and others without relevant effect. This scenario highlights the need for additional efforts to determine the activity of *Passiflora* spp. in the management of glycemic control in patients with DM2, as well as viable formulations for this purpose.

Keywords: Diabetes Mellitus. *Passiflora*. Glycemic Control. Treatment.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição hormonal com vários preditores genéticos e ambientais que podem resultar na perda progressiva da massa e/ou função das células β do pâncreas que, por sua vez, manifesta-se clinicamente como hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina, na sua ação ou em ambos os mecanismos (SBD, 2019; ADA, 2021).

Epidemiologicamente, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a Doença crônica não transmissível (DCNT) que mais cresce no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, o DM2 é sabidamente reconhecido pela sua elevada prevalência, sendo ela autorreferida em 6,2% na Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 (IBGE, 2013).

Para tanto, a base do tratamento do DM2 envolve alterações comportamentais e abordagens farmacológicas. Sob essa ótica, há a necessidade de uma mudança de hábitos de vida já consolidados para uma rotina disciplinada do planejamento alimentar, da incorporação ou incremento de atividade física e do uso permanente e contínuo de medicamentos e colocam o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como uma condição de difícil controle (PÉRES, 2007).

Somado a isso, o aparecimento de complicações se agrava nas pessoas que não realizam as atividades de autocuidado relacionadas à alimentação correta, atividade física e ao uso adequado dos medicamentos quando necessários. Dentre elas, as principais complicações agudas incluem a hipoglicemia, o estado hiperglicêmico hiperosmolar e a cetoacidose diabética. Já as crônicas abrangem a retinopatia, nefropatia, cardiopatia isquêmica, neuropatias, doença cerebrovascular e vascular periférica. (CORTEZ et al., 2015).

Por conseguinte, indivíduos com diabetes apresentam maiores taxas de hospitalizações em comparação com os que não têm diabetes, além de maior duração da hospitalização para um mesmo problema de saúde. Em paralelo, estima-se, ainda, que os gastos com saúde de indivíduos com

diabetes sejam 2 a 3 vezes maiores do que daqueles sem diabetes. No Brasil, esse custo foi avaliado em US$ 22 bilhões em 2015, com projeção de US$ 29 bilhões para 2040 (SBD, 2019).

Vale destacar que o DM2 é uma condição sensível à atenção primária, isto é, é uma enfermidade que pode ser controlada a partir de um conjunto de ações efetivas de profissionais e gestores no âmbito da atenção básica, que envolvam a oferta suficiente de serviços de saúde adequados para atender a crescente demanda, buscando evitar complicações, hospitalizações, óbitos e elevados gastos do sistema de saúde (MUZY, 2021).

Com isso, para além das modificações comportamentais e o tratamento farmacológico clássico, a OMS listou 800 notificadas por mostrarem potencial antidiabético. O recurso à fitoterapia nas últimas décadas tem aumentado expressivamente em diversas patologias, incluindo no DM2. (RIZVI; MISHRA, 2013). Nesse sentido, 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).

Desse modo, representante da abordagem fitoterápico no auxílio antihiperglicêmico, os derivados da farinha da casca do maracujá (*Passiflora* spp.) foram sugeridos como agentes que somariam forças nos mecanismos de controle glicêmicos em pacientes com DM2.

Logo, tendo em vista alta prevalência de DM2, suas complicações e os gastos intrínsecos proporcionados aos sistemas de saúde, além da difícil tarefa de manter um controle glicêmico normal dentre as opções de manejo apontam para a necessidade incrementar alternativas que otimizem as estratégias de normalização glicêmica.

Para isso, o presente estudo buscou averiguar a atividade dos derivados da *Passiflora* spp. no controle glicêmico de pacientes com DM2 bem como os mecanismos farmacológicos envolvidos nessa ação anti-hiperglicemiante e possíveis sistemas de utilização.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura realizada no mês de novembro de 2021, mecanismo científico que compreende cinco etapas: 1) Definição do tema, a partir da identificação de uma problemática e do estabelecimento de uma hipótese ou questão de pesquisa; 2) Seleção da amostra (após definição dos critérios de inclusão e exclusão); 3) Caracterização dos estudos; 4) Análise dos resultados (identificando similaridades e conflitos); e 5) Apresentação e discussão dos achados.

Para isso, foram consultadas 3 bases de dados: PubMed, EMBASE e Google Scholar. Em adição, com o fito de alcançar apropriadamente os descritores para estruturar a estratégia de busca conforme o objetivo deste artigo, a base Medical Subject Headings (MESH) foi utilizada. Por conseguinte, de forma a obter de forma mais robusta artigos que colaborassem mais congruentemente com o escopo da pesquisa, fez-se uso do operadore booleano "AND", do uso de parênteses para estabelecer a ordem do processo de pesquisa, separar os conjuntos de termos e agrupá-los.

O uso dessas ferramentas proporcionou a escolha dos descritores com vistas à produtividade de suas aplicações, configurando a seguinte estratégia de busca: (Diabetes mellitus) AND (*Passiflora*) AND (Glycemic Control). Com isso, foram selecionados os artigos indexados na modalidade texto completo, publicados nos últimos 10 anos (2012 a 2021), sem restrição quanto ao idioma de publicação.

Desse modo, a partir da aplicação de tal método, 03 artigos foram encontrados no PubMed, 12 artigos estavam disponíveis na EMBASE, além de 3804 artigos indexados no Google Scholar, totalizando 3421 publicações. As publicações encontradas mediante a aplicação da estratégia de busca foram exportadas para o gerenciador de referências Mendeley (Mendeley/Elsevier/ 1.19.8/2020) para a detecção e exclusão de artigos duplicados. Posteriormente, para a seleção dos estudos, as publicações resultantes foram enviadas para o software Rayyan (Rayyan QCRI), de maneira a colocá-las como elegíveis de acordo com títulos, resumos (Etapa I) e por meio de suas leituras na íntegra (Etapa II), proporcionando, dessa maneira, 06 estudos.

Como critérios de elegibilidade utilizaram-se: artigos que abordassem a atividade anti-hiperglicemiante da farinha da casca do maracujá (*Passiflora* spp.), o potencial de controle glicêmico desse, seus mecanismos farmacológicos e possibilidades de implementações, sobretudo estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados, estudos in vitro, in vivo), além de meta-análises e revisões sistemáticas. Em contrapartida, foram excluídos artigos que abordassem ações de extratos de folhas secas, extratos aquosos de folhas da *Passiflora* spp., artigos pré-prints, ou artigos de revisões integrativas e narrativas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os compostos químicos presentes no maracujá, Xirui He et al. (2020) destacaram as fibras dietéticas (pectina), carboidratos, lipídeos, ácidos carboxílicos, polifenóis, compostos voláteis, proteínas e vitaminas, os quais conferiam grande potencial antioxidante, que pode eliminar radicais livres ou até inibir a atividade deles, ajudando o corpo a manter a homeostase.

O estudo também avaliou, devido as suas diversas ações, que a utilização da farinha da casca do maracujá em cobaias diminuiu a tolerância à glicose e otimizou a sensibilidade a insulina, tendo sido observado que esse produto possui efeitos depreciativos nos níveis de glicose em camundongos.

Um outro estudo apontou que o maracujá detém grande potencial na regulação dos níveis de glicose e não apresenta efeitos tóxico em doses de 550mg a 2000mg, sendo uma boa alternativa como terapia complementar (XIRUI HE et al., 2020; YOUNGSHENG LI, 2020).

Em adição, um ensaio clínico randomizado com 54 participantes que já faziam tratamento com pelo menos um medicamento para DM2 utilizou a farinha da casca do maracujá durante 8 semanas como abordagem complementar, com 12g da farinha, antecedendo as três principais refeições do dia. Contudo, apesar de a farinha da casca do maracujá apresentar altos níveis de pectina, a qual produz retardo na ação do esvaziamento gástrico, bem como sua ação na diminuição a resistência a insulina, no período determinado para desenvolvimento desse estudo não foi verificada a ação desse derivado na minimização da glicemia dos pacientes (ARAÚJO et al., 2017).

Entretanto, Queiroz et al. (2012) realizou um estudo com mesmo produto, em um grupo de humanos e animais. Os animais foram divididos em dois grupos (hígidos e diabéticos). Pouco tempo após a ingesta da farinha, observou-se a diminuição da glicemia. No grupo humano, foram selecionados 43 participantes, sendo a maioria do sexo feminino (n=28) e o restante do sexo masculino (n=15). No grupo humano foi indicado a utilização de 30g da farinha durante 2 meses. Após passado o tempo de uso, o teste de glicemia mostrou que nos primeiros 30 dias a glicemia reduziu em até 14,6% e em 60 dias chegou a 25,7%. Vale ressaltar que não foi observado nenhuma variação no peso corporal dos participantes.

Complementarmente, um estudo feito por Lima et al. (2012), em ratos Wistar, mostrou que a farinha do mesocarpo do maracujá apresentou níveis baixos de macronutrientes e um alto teor em umidade, cinzas e fibras. Após 15 minutos da administração da farinha da casca do maracujá foi perceptível que a farinha baixou os níveis de glicose. O estudo se estendeu por mais 21 dias, o que foi possível observar e comprovar a redução da glicose nos ratos diabéticos.

Já para Cabral et al. (2021), em suas pesquisas também identificou o forte poder hipoglicemiante do extrato hidroetanólico da *Passiflora edulis*, o mesmo, tem maior ação como um agente hipoglicemiante, o que consequentemente é um grande aliado bioativo nas novas preparações farmacêuticas.

Desse modo, para Guan et al. (2021), a *Passiflora edulis* possui várias atividades biológicas, o que leva a proteção de órgãos por restaurar a enzima antioxidante superóxido-dismutase e diminui os níveis da catalase.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos permitiu inferir uma escassez de dados e de ensaios experimentais sobre a atividade anti-hiperglicemiante da farinha da casca do maracujá. Dentre as poucas publicações associando essas duas variáveis, houve certas heterogeneidades e controversas quanto aos desfechos dos estudos, com alguns ratificando bons resultados anti-hiperglicemiantes e outros retificando essa hipótese. Dessa forma, esforços adicionais são necessários, seguindo a abordagem de geração e confirmação de hipóteses terapêuticas, para determinar a atividade da *Passiflora* spp. no manejo do controle glicêmico dos pacientes com DM2, bem como formulações viáveis para tal fim.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: standards of medical care in diabetes.: 2021. Diabetes Care, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 15-33, 9 dez. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.2337/dc21-S002. Acesso em: 28 out. 2022.

American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care. 2021, 44 (Suplemento 1) S100-S110. https://doi.org/10.2337/dc21S008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298419/. Acesso em: 28 out. 2022.

American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: standards of medical care in diabetes - 2021. Diabetes Care, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 111-124. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298420/. Acesso em: 25 jan. 2022.

Araújo, L. M. B. et al. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]. 2000, v. 44, n. 6 pp. 509-518. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S000427302000000600011. Acesso em: 20 jan 2023.

Araujo, L. M. The effects of glibenclamide treatment on insulin secretion and on insulin binding to erythrocytes in type II diabetes mellitus. *Brazilian journal of medical and biological research. Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, *21*(1), 35–42. 1988.

Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MP, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. Value Health. 2011; 14(5 Suppl 1):S137-40.

Balfour, J. A., Plosker, G. L. Rosiglitazone. *Drugs*, *57*(6), 921–932. 1999. Disponível em: https://doi.org/10.2165/00003495-199957060-00007. Acesso em: 28 out 2021

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

Berger, M., Jörgens, V., & Mühlhauser, I. Rationale for the use of insulin therapy alone as the pharmacological treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care*, *22 Suppl 3*, C71–C75. 1999.

Bhusan, M. et al. An analytical review of plants for anti diabetic activity with their phytoconstituent & mechanism of action. Internacional Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, Volume I. 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 160p.: il.

Brunelle, B. L. et al. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*, *21*(10), 1726– 1731. 1998. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.21.10.1726. Acesso em: 28 out 2022

Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1994;121(12):928-935. doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00004

CORTEZ, D. N. et al. Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. Acta Paulista de Enfermagem, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 250-255, jun. 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/1982- 0194201500042. Acesso em: 28 out. 2022.

Cunha, A. P. Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia. In: Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2003.

Cusi, K.; DeFronzo, R. A. / Metformin: A review of its metabolic effects. In: Diabetes Reviews. 1998; Vol. 6, No. 2. pp. 89-131.

Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, *16*(3), 179–192. 1999. Disponível em: https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00023.x. Acesso em: 20 jan 2023

DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med. 1995 Aug 31;333(9):541-9. doi:10.1056/NEJM199508313330902. PMID: 7623902.

Duncan BB, Chor D, Aquino EML, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. Rev Saúde Pública. 2012; 46 Suppl 1:126-34.

Flor LS, Campos MR, Oliveira AF, Schramm JMA. Diabetes burden in Brazil: fraction attributable to overweight, obesity, and excess weight. Rev Saúde Pública. 2015; 49:29

Goldberg, R. B. et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care*, *21*(11), 1897–1903. 1998. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.21.11.1897. Acesso em: 28 out 2022

Hirsch IB, Riddle MC. Current therapies for diabetes. Endocr Clin North Am 1997;26:3

Horton, E. S. et al. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes. The Troglitazone Study Group. *Diabetes care*, *21*(9), 1462–1469. 1998. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.21.9.1462. Acesso em: 25 jan 2023

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2013. [citado 2015 mar 15]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/. Acesso em: 20 jan 2023

International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 6th Ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.

Inzucchi, S. E. et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, *338*(13), 867–872. 1998.

Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. Diabetes Care. 1999 Jan;22(1):33-7. doi: 10.2337/diacare.22.1.33. PMID: 10333900.

Kaplan N. M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of internal medicine*, *149*(7), 1514–1520. 1989. Disponível em: https://doi.org/10.1001/archinte.149.7.1514. Acesso em: 20 jan 2023

Koivisto, V. A., Tuominen, J. A., & Ebeling, P. Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, *22*(3), 459–462. 1999. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.22.3.459. Acesso em: 22 jan 2023

Landstedt-Hallin, L. et al. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes care*, *18*(8), 1183–1186. 1995. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.18.8.1183. Acesso em: 28 out 2022

Moses, R. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, *22*(1), 119– 124. 1999. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.119. Acesso em: 28 out 2022

Moses, R. et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes care, 22(1), 119– 124. 1999. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.119. Acesso em: 28 Out 2022.

Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaqxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380:2197-223.

Muzy, J. et al. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. Cadernos de Saúde Pública [online]. v. 37, n. 5 e00076120. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00076120>. Acesso em: 24 jan 2023.

NETO, E. M. R., et al. Metformina: uma revisão da literatura. Saúde e Pesquisa, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 355, 28 set. 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.17765/1983-1870.2015v8n2p355-362. Acesso em: 28 out. 2022.

Pan, X. R. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care*, *20*(4), 537–544. 1997. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.20.4.537. Acesso em: 26 jan 2023

Patel, D., Kumar, R., Laloo, D. e Hemalatha, S. 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. 2012.

PÉRES, D. S. et al. Difficulties of diabetic patients in the illness control: feelings and behaviors. Revista Latino-Americana de Enfermagem, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 1105-1112, dez. 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000600008. Acesso em: 20 jan. 2023

Peters, A. L., & Davidson, M. B. Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*, *115*(1), 45–53. 1991. Disponível em: https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-1-45. Acesso em: 24 jan 2023

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

Rosa R, Nita ME, Rached R, Donato B, Rahal E. Estimated hospitalizations attributable to diabetes mellitus within the public healthcare system in Brazil from 2008 to 2010: study DIAPS 79. AMB Rev Assoc Med Bras. 2014; 60:222-30.

Rosa, R., Barcelos, A., Bampi, G. 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.

ROVARIS, D. L. et al. Metformina e Diabetes melito tipo 2: passado, presente e farmacogética. Rev HCPA. 2010; 30(4): 382-390.

Segal, P., Feig, P. U., Schernthaner, G., Ratzmann, K. P., Rybka, J., Petzinna, D., & Berlin, C. (1997). The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes care*, *20*(5), 687–691. https://doi.org/10.2337/diacare.20.5.687

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 87:4-14.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2014.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad, 2019. 419p. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZESCOMPLETA-2019-2020.pdf. Acesso em: 26 jan. 2022.

Turner R. C. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes care*, *21 Suppl 3*, C35–C38. 1998. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.21.3.c35. Acesso em: 28 dez 2022

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [published correction appears in Lancet 1998 Nov 7;352(9139):1558]. Lancet. 1998;352(9131):854-865.

Wolffenbuttel, B. H., & Landgraf, R. A 1-year multicenter randomized doubleblind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes care*, *22*(3), 463–467. 1999. Disponível em: https://doi.org/10.2337/diacare.22.3.463. Acesso em: 23 out 2022

World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.

World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.