



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Ensino e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde
do Adulto Mestrado Acadêmico



**ESTUDO DA *PERSEA AMERICANA* NO CONTROLE DO
DIABETES *MELLITUS*: REVISÃO SISTEMÁTICA**

VIVIAN BRITO SILVA

São Luís – MA
2021

VIVIAN BRITO SILVA

**ESTUDO DA *PERSEA AMERICANA* NO
CONTROLE DO DIABETES *MELLITUS*: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Título de Mestra em Saúde do Adulto.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Linha de Pesquisa: Alterações endócrinas

Orientadora: Prof^a Dra^a Fernanda Ferreira Lopes

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

Coordenadora: Prof^a Dr^a Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

São Luís – MA
2021

Silva, Vivian Brito

Estudo da *Persea americana* no controle do diabetes *mellitus*/
Vivian Brito Silva – 2021.

50f.

Coorientadora: Maria do Socorro de Sousa Cartágenes.

Orientadora: Fernanda Ferreira Lopes

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde do
Adulto/CCBS, Universidade Federal do Maranhão, São Luís – MA,
2020.

1. Diabetes *mellitus*; 2. *Persea americana*; 3. Hipoglicemia
II. Lopes, Fernanda Ferreira

CDU:616-008

VIVIAN BRITO SILVA

**ESTUDO DA *PERSEA AMERICANA* NO CONTROLE DO
DIABETES *MELLITUS*: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Título de Mestra em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora de Defesa de Mestrado, em sessão pública, considerou o candidato apto em / /

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Fernanda Ferreira Lopes (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

Profª. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes (Co-Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

Profª. Dra Geusa Felipa de Barros Bezerra (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão

Profª. Dra Sally Cristina Moutinho Monteiro (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão

Profª. Dra Liana Linhares Lima Serra (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão

Profª. Dra Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento (Suplente)
Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

A Deus por estar ao meu lado todos os dias.

À minha família em especial a minha mãe Maria Vênes e meu filho João Victor pela inspiração e presença constante.

À minha orientadora, Profa. Dra. Fernanda Ferreira Lopes, pela oportunidade e confiança depositada em mim, pela paciência e por compartilhar seus conhecimentos tão importantes para o meu aprimoramento adquiridos ao longo dessa pesquisa. Gratidão sem fim.

À Profa. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes (Co-Orientadora) pelas contribuições tão oportunas que possibilitou o andamento e realização desse trabalho.

Aos colegas de mestrado com quem compartilhei as alegrias e angústias da pós-graduação, em especial ao amigo Clariano Neto. Sua simplicidade, bondade e sabedoria me encantam e me ensinam muito. Obrigada pela parceria e ensinamentos durante todo o curso e minha gratidão infinita a você que foi essencial para conclusão desse trabalho.

À minha querida amiga Darci Fernandes por compartilhar seus conhecimentos, pela parceria, carinho e atenção.

Às minhas queridas amigas, Paula Sales e Mara Alessandra pela amizade, pela motivação, apoio e carinho dispensados.

Às colegas Suzane Barros e Maylla Luanna, obrigada pela parceria, apoio e compartilhamento de conhecimentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e à Universidade Federal do Maranhão pela minha formação, desde a graduação e agora na pós-graduação, em especial à Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, que coordena o programa com demasiada maestria e competência

RESUMO

SILVA, V. B. **Estudo da *Persea americana* no controle do Diabetes *mellitus*: revisão sistemática**. 2021. 51f. Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís (MA).

Introdução: Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença prevalente que representa um dos grandes desafios para saúde pública. O uso de plantas medicinais vem sendo usado com frequência na medicina popular e algumas no controle do diabetes como a *Persea americana*, muito utilizada em países em desenvolvimento. Desse modo, este trabalho tem como objetivo fazer a coletânea do conhecimento científico sobre a espécie vegetal *P. americana* no controle do DM por meio de uma revisão sistemática.

Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática de estudos *in vivo* e *in vitro*, segundo recomendações do protocolo PRISMA, realizada mediante o cumprimento das seguintes etapas: 1) elaboração da pergunta norteadora ocorreu partir do acrônimo PICO (P – População e/ou Problema, I - Intervenção, C - Comparação e O – *Outcome* /defechos) com definição dos descritores; 2) amostragem (seleção dos artigos) obedecendo critérios para inclusão/exclusão; 3) busca dos artigos nas bases de dados Scopus, PubMed/MEDLINE e BVS (BIREME); 4) amostragem (seleção dos artigos); 5) definição das informações a serem extraídas dos trabalhos revisados; 6) síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados.

Resultados: Dos 12 artigos selecionados, oito eram estudos experimentais *in vivo* e 4 estudos experimentais *in vitro*. Foram usados modelos de animais diabéticos como ratos Goto-Kakizakie os modelos induzidos com estreptozocina e aloxana. Foram avaliados os efeitos hipoglicemiantes dos extratos de folha, semente, fruto e óleo através de compostos fitoquímicos isolados, taninos, flavonoides, alcaloides, saponinas, terpenos e ácido oleico. Os estudos mostraram uma consistente redução da glicemia com o uso de extratos de *P. americana* por diferentes vias fisiopatológicas.

Conclusão: Os estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a *P. americana* pode contribuir para a redução do controle do DM podendo ser precursora de novas substâncias com atividade farmacológica definida e com grande potencialidade de transformação de uma futura droga antidiabética. São necessários estudos mais abrangentes da espécie *P. americana* para expandir significativamente a compreensão dos mecanismos moleculares de ação de seus fitoquímicos para o controle do Diabetes.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*; *Persea americana*; Hipoglicemia

ABSTRACT

Background: Diabetes *mellitus* (DM) is a prevalent disease that represents one of the greatest challenges for public health. The use of medicinal plants has been used frequently in folk medicine and some in the control of diabetes, such as *Persea americana*, widely used in developing countries. Thus, this work aims to collect scientific knowledge about the plant species *P. americana* in the control of DM through a systematic review.

Methods: This is a systematic review of *in vivo* and *in vitro* studies according to recommendations of the PRISMA protocol, carried out by complying with the following steps: 1) elaboration of the guide question occurred from the acronym PICO (P - Population and/or Problem, I - Intervention, C - Comparison and O - Outcome) with definition of the descriptors; 2) sampling (selection of articles) according to inclusion/exclusion criteria; 3) search of the articles in the databases Scopus, PubMed/MEDLINE and VHL (BIREME); 4) sampling (selection of articles); 5) definition of the information to be extracted from the reviewed papers; 6) synthesis of the knowledge evidenced in the analyzed articles.

Results: Of the 12 selected articles, eight were experimental studies *in vivo* and 4 experimental studies *in vitro*. Models of diabetic animals such as Goto-Kakizaki rats and models induced with streptozocin and alloxan were used. The hypoglycemic effects of leaf, seed, fruit and oil extracts were evaluated using isolated phytochemical compounds, tannins, flavonoids, alkaloids, saponins, terpenes and oleic acid. Studies have shown a consistent reduction in blood glucose with the use of *P. americana* extracts by different pathophysiological pathways.

Conclusion: The *in vitro* and *in vivo* studies showed that *P. americana* can contribute to the reduction of DM control, being a precursor of new substances with defined pharmacological activity and with great potential to transform a future antidiabetic drug. More comprehensive studies of the *P. americana* species are needed to significantly expand the understanding of the molecular mechanisms of action of its phytochemicals for the control of diabetes.

Keywords: Diabetes *mellitus*; *Persea americana*; Hypoglycemia

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Fisiopatologia do DM (adaptado de Defronzo <i>et al.</i> , 2009)	15
Figura 2: DM e intestino (adaptado de Drucker <i>et al.</i> , 2003)	17
Figura 3: Distribuição geográfica das espécies de <i>Persea americana</i>	20
Figura 4: Frutos e folhas da <i>Persea americana</i>	20
Quadro 1: Estratégia de busca de acordo com o acrônimo PICO	25
Tabela 1: Síntese dos dados dos artigos incluídos	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Assosiation
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DPP4	Dipeptidil peptidase-4
EUA	Estados Unidos da América
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GLP-2	Glucagon-like peptide-2
GIP	Glucose-dependent insulintropic peptide
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
SUS	Sistema Único de Saúde
SGLT	Co-transportador Sódio-Glicose
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
	2.1 <i>Diabetes mellitus</i>	14
	2.2 <i>Persea americana</i>	19
3	OBJETIVOS	22
	3.1 Objetivo geral	22
	3.2 Objetivo específicos	22
4	ARTIGO CIENTÍFICO	23
	REFERÊNCIAS	42
	ANEXOS	46
	Avaliação de Qualidade dos Artigos	47
	Protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses)	48

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas-degenerativas constituem uma das principais causas de óbitos a nível mundial, responsáveis por cerca de 24 milhões de mortes/ano em todo o mundo. Dentre essas doenças, destaca-se o Diabetes *mellitus* (DM), que constitui um importante problema de saúde pública devido a elevados índices de prevalência e morbimortalidade, além do risco de desenvolvimento de complicações crônicas degenerativas microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, doença vascular periférica). Complicações como cegueira, insuficiência renal, infarto do miocárdio e amputação das extremidades acarretam diminuição significativa na qualidade e expectativa de vida. Portanto, características como cronicidade, elevada prevalência e alto potencial incapacitante, transformam o DM em um importante problema socioeconômico responsável por elevados gastos nos sistemas de saúde (ADA, 2015).

Sabe-se que nos Estados Unidos os custos com a DM são de 245 bilhões de dólares relacionados aos gastos com medicamentos, a perda da produtividade e a incapacidade (WILLIAMS *et al.*, 2017). Na Espanha, o custo sanitário médio anual da doença em 2013 foi de 5.809 euros por paciente, 8,2% do gasto sanitário público espanhol (SICRAS-MAINAR *et al.*, 2016). No Brasil, até 15,3% dos custos hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS), no período de 2008 a 2010, foram atribuídos ao DM (COSTA *et al.*, 2017).

Nas últimas décadas houve aumento nas taxas de mortalidade e nos ônus gerados pela DM nas capitais e Estados da região do Nordeste brasileiro. Importante destacar que esse agravo, afeta as pessoas, independente do sexo, cor, situação socioeconômica, raça ou religião (KLAFKE *et al.*, 2015; MATOS *et al.*, 2012). O Diabetes *mellitus* configura entre a quarta e a oitava posição dentre as principais causas de óbito, principalmente em países desenvolvidos (STOKES, PRESTON *et al.*, 2017).

O tratamento do DM tipo 2 (DM2) visa à redução da glicemia e da resistência à insulina que poderá ser alcançada com mudanças no estilo de vida, incluindo a redução de peso e prática de exercícios físicos, podendo esse tratamento, ser associado ao uso de drogas hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiantes, inclusive a administração de insulina exógena (SILVA *et al.*, 2020).

Uma crescente demanda para a utilização de produtos naturais, especialmente plantas medicinais e compostos relacionados a estudos fito-farmacêuticos, demonstra a existência de amplo escopo para desenvolvimento de novos medicamentos, particularmente de origem vegetal para tratar DM e suas condições associadas (GONTIER *et al.*, 2001; KAMAU *et al.*, 2016).

Com o objetivo de identificar alternativas terapêuticas eficazes e menos tóxicas, passou-se a estudar também a utilização de plantas e o consumo de frutas no controle do DM. Segundo estudos existem mais de 1.200 plantas com atividade antidiabética, sendo que um terço desse total tem sido estudado para comprovação de sua efetividade no tratamento do DM (CHANG *et al.*, 2013).

O Ministério da Saúde brasileiro, busca estimular a inserção das práticas complementares de cuidado no sistema oficial de saúde de forma eficaz e segura, através da implementação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (BRASIL, 2012). A RDC nº 10, de 2010, define uma lista com 66 plantas medicinais que podem ser utilizadas e distribuídas pelos serviços de saúde, elucidando aspectos como dose, preparação e contraindicações (BRASIL, 2010).

A *Persea americana* vem sendo amplamente estudada na fitoterapia, tanto por sua importante qualidade nutricional, quanto por seus efeitos medicinais na saúde humana.

Estudos sobre o extrato de sua folha mostrou que possui efeito para tratamento de doenças renais, hipertensão arterial, além de atividades hipoglicemiante, analgésica, anti-inflamatória, anti-fúngica e antioxidante (DZEUFLET *et al.*, 2014; JAMSHID *et al.*, 2017).

Estudos mostram que nas partes da espécie *P. americana*, encontramos os seguintes componentes químicos: nas folhas (extração aquosa e metanólica - presença de metabólitos secundários alcaloides, taninos, saponinas, flavonoides, cumarinas, triterpenos, antraquinonas e flobataninos), na casca (concentrações bem maiores de flavonóis totais), na sementes (ácidos graxos, alto teor de alfa-tocoferol, taninos, polifenóis, flavonóis e uma saponina), nas flores (grande quantidade de flavonoides) e na polpa do fruto (rico em ácidos graxos como, oleico, linoleico, palmítico, esteárico, linolênico, cáprico e mirístico). Possuem também vitaminas A, E, aminoácidos, fósforo, ferro, flavonoides, tiamina, riboflavina, niacina e ácido ascórbico (YASIR *et al.*, 2010).

Resultados de vários estudos que investigaram o potencial hipoglicêmico do extrato hidroalcolico das folhas de *P. americana* indicam que o extrato possui propriedades antidiabéticas e possivelmente atua na regulação da captação de glicose no fígado e nos músculos (WANDERLEY, 2012).

Pouco se sabe sobre os efeitos da *P. americana* na prática clínica e revisões sistemáticas são utilizadas como ponto de partida para o desenvolvimento de protocolos de práticas clínicas (GREEN *et al.*, 2011). Desse modo este trabalho busca fornecer uma compreensão da situação atual da pesquisa científica no que se refere à utilização de uma espécie vegetal no controle do DM, por meio de uma revisão sistemática.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Diabetes mellitus*

O DM compreende um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, caracterizados por hiperglicemia persistente, decorrente de defeitos na secreção e/ou na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos. Portanto, a variação no desenvolvimento e no tipo de DM é consequência de uma série de mecanismos patogênicos, que incluem desde a destruição autoimune das células betapancreáticas até anormalidades na ação ou na resistência periférica à ação da insulina (ADA, 2015).

A hiperglicemia resulta de alterações nas membranas basais dos capilares sanguíneos com a glicolização não enzimática de proteínas e ativação da formação de polióis que se acumulam nas células. Os sintomas decorrentes de hiperglicemia acentuada incluem perda de peso (algumas vezes com polifagia), poliúria e polidipsia. Também há complicações agudas que podem levar a risco de vida (cetoacidose diabética e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) ou complicações vasculares crônicas, que incluem nefropatia, com evolução para insuficiência renal, retinopatia com potencial evolução para cegueira e/ou neuropatia com risco de úlceras nos pés, amputações, artropatia de Charcot e manifestações de disfunções autonômicas, contribuindo também para complicações macrovasculares (IDF, 2012).

A American Diabetes Association (ADA, 2015) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) mencionam que existem duas categorias etiopatogênicas do DM, sendo Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que se subdivide em DM do tipo 1A e 1B, e o DM2, onde se insere a maioria dos casos de diabetes. Há também outras categorias de classificação, o diabetes gestacional e outros tipos de DM monogênicos (MODY) diabetes neonatal, e o diabetes secundário a endocrinopatias, doenças do pâncreas exócrino, infecções

medicamentos. Os fatores causais dos principais tipos de DM são genéticos, biológicos e ambientais, e ainda não estão completamente conhecidos. Há ainda duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCV) (ADA, 2020; SILVA, 2020).

O DM2 é uma doença complexa, com diversas alterações metabólicas que resultam em hiperglicemia. Existe um componente genético ainda não totalmente definido, de característicapoligênica, que determina tanto a sensibilidade à insulina como a massa de células beta pancreáticas (células produtoras de insulina) do indivíduo ao longo da vida. Esse componente genético associado aos fatores ambientais, como alimentação, atividade física, obesidade, envelhecimento, entre outros, é responsável pelas diversas alterações metabólicas encontradasnessa doença (GALICIA- GARCIA, *et al.*, 2020).

A fisiopatologia do DM2 é multifatorial e envolve mecanismos complementares como a resistência periférica à ação da insulina (principalmente em tecidos muscular e adiposo e no fígado), defeito progressivo na secreção pancreática de insulina, resistência à ação e redução nasecreção de incretinas gastrintestinais e aumento da reabsorção tubular renal de glicose (MOINI, 2019) (Figura1).

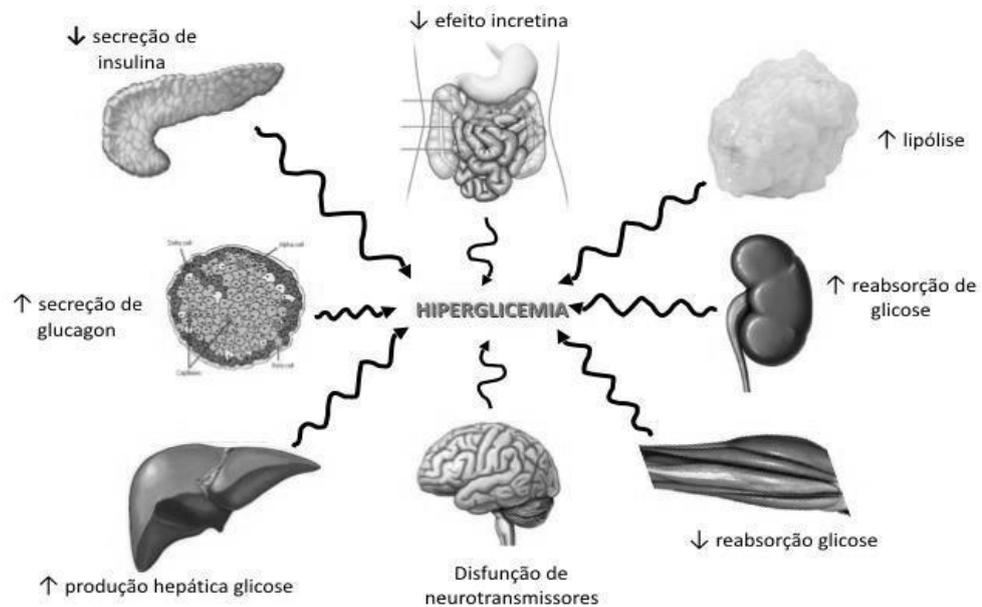


Figura 1: Fisiopatologia do DM (adaptado de DeFronzo et al, 2009)

A resistência à insulina é geralmente o fator fisiopatológico inicial no desenvolvimento do DM2, muitas vezes com início anos antes da consolidação da doença. Funciona como fator preditor do desenvolvimento de DM. Algumas combinações de polimorfismos genéticos podem favorecer o aparecimento de resistência à insulina na população, mas os principais fatores de risco para o seu aparecimento na atualidade são os fatores de risco modificáveis: obesidade, alimentação hiperlipídica rica em gordura saturada e sedentarismo (TAYLON, 2012).

Nos pacientes portadores de DM2 a dinâmica da secreção de insulina é alterada. Inicialmente há perda da ação rápida da secreção de insulina (pós-prandial), com defeito na liberação dos grânulos pré-formados e, evolutivamente, passa a ocorrer perda da secreção da insulina basal. Como reflexo, há inicialmente grande incremento de glicemia pós-prandial, manifestada como intolerância à glicose no teste de tolerância oral à glicose, e somente depois há alteração da glicemia nos outros horários, como nos pré-prandiais (BASU *et al.*, 2009).

As incretinas são hormônios produzidos no intestino, principalmente no íleo distal, conseqüente à chegada local de alimentos. Como principais exemplos de incretinas, há peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), peptídeo semelhante ao glucagon 2 (GLP-2) e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP). Após sua liberação na corrente sanguínea, estes hormônios ligam-se ao receptor na célula betapancreática, promovendo a síntese de insulina e liberação dos grânulospré-formados. Assim sendo, as incretinas são elementos colaboradores da secreção de insulina na vigência de hiperglicemia. Em pacientes com DM2, a produção e a liberação de incretinas pelas células do íleo distal estão reduzidas, eliminando, portanto, esse mecanismo complementar de secreção insulínica, o que contribui para a patogênese do DM2 (HOLST *et al.*, 2009) (Figura 2).

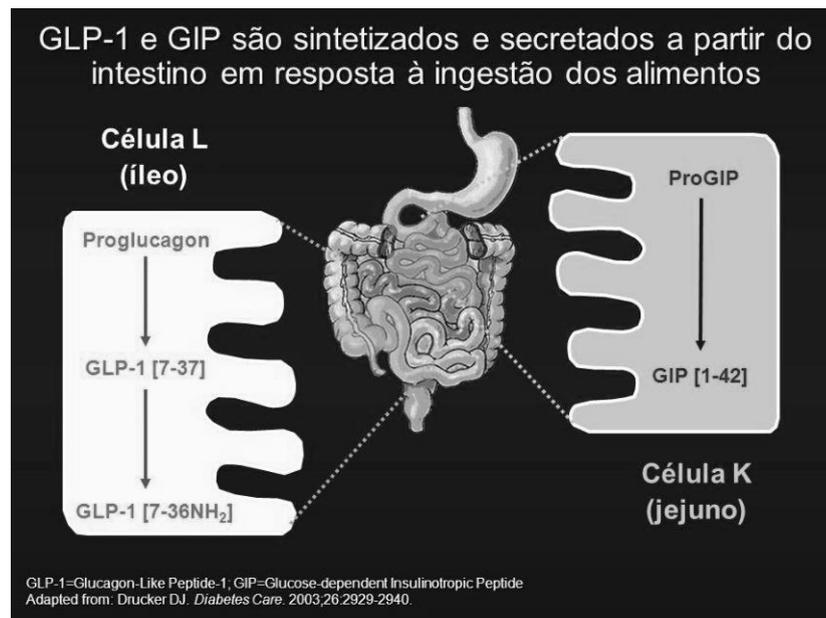


Figura 2: DM e intestino (adaptado de Drucker et al, 2003)

Outro mecanismo fisiopatológico descrito é o aumento da reabsorção tubular de glicose pelos rins. No rim, a glicose filtrada é reabsorvida através de canais de alta afinidade chamados de cotransportador sódio glicose (SGLT), sendo 90% da glicose filtrada reabsorvida através do SGLT tipo 2 e os remanescentes 10% através do SGLT tipo 1. Nos pacientes com DM2, há uma resposta adaptativa desse sistema de reabsorção

renal de glicose após hiperglicemia mantida a longo prazo. Neste caso, passa a existir maior ação dos canais transportadores, especificamente o SGLT-2, promovendo maior reabsorção da glicose filtrada pelos rins, e conseqüentemente elevando a glicemia sistêmica (MINTZ, 2016).

Estima-se que o DM afete 425 milhões de pessoas em todo o mundo, com uma projeção para ser superior a 628,6 milhões em 2045 (IDF, 2018). Em uma análise dos dados do National Health Interview Survey (2016 e 2017), a prevalência de DM2 diagnosticada entre adultos nos Estados Unidos foi de 8,5%. Outros bancos de dados norte-americanos, como o Centro de Controle e Prevenção de Doenças e Vigilância do Diabetes, relataram uma prevalência de DM diagnosticada de aproximadamente 7% (23,1 milhões de pessoas, 95% das quais têm DM2) (XU, *et al.*, 2016). O DM1 é a segunda doença crônica mais frequente da infância (menos prevalente apenas que a asma) e sua incidência vem aumentando nas últimas décadas, especialmente nas faixas etárias menores. É responsável por 90% dos casos de diabetes na infância; no entanto, apenas 50% dos casos são diagnosticados antes dos 15 anos. (PATTERSON, *et al.*, 2014; IDF, 2018).

No Brasil, segundo dados da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), há uma estimativa de 12 milhões de pessoas com DM na faixa etária de 20 a 79 anos, perfazendo uma prevalência de 8,7% (Silva, 2020). Dado o aumento acentuado da obesidade infantil, existe a preocupação de que a prevalência de DM continue a aumentar substancialmente, com estimativa de que o número de diabéticos possa chegar a 628,6 milhões em 2045 (FOROUHI; WAREHAM, 2014). Dados de uma pesquisa norte americana para pessoas com 20 anos ou mais, a prevalência a prevalência de DM2 nos Estados Unidos (2013 a 2015) foi de 7,4% em brancos não-hispânicos, 8% em asiáticos/americanos, 12,1% em hispânicos, sendo DM maior em certas populações, com média de 8,9% (CHENG, *et al.*,

2019).

O DM tem se tornado uma doença muito onerosa, devido a sua natureza crônica, a gravidade das complicações e os meios necessários para controlá-las, atingindo não apenas indivíduos e suas famílias, mas também todo o sistema de saúde (OMS, 2018). Nos EUA, estimou-se que os custos dos cuidados de saúde para um indivíduo com DM eram duas ou três vezes maiores do que para alguém sem a doença (ADA, 2020).

O tratamento do paciente com DM tem como objetivo o bom controle metabólico e obtenção de valores normoglicêmicos, diminuindo assim, os riscos de complicações micro e macrovasculares, que pode estar ou não associado à prescrição de medicamentos ou à reposição insulínica. A insulina exógena é utilizada por todos os diabéticos tipo 1, por diabéticos tipo 2 quando a combinação de medicamentos orais associada a medidas não farmacológicas não for mais efetiva. Além do uso da medicação, são necessárias atividades de autocuidado que são realizadas pelos pacientes e suas famílias, incluindo o seguimento de um plano alimentar, a monitorização da glicemia, a realização de atividades físicas, o cuidado com os pés e o uso correto da medicação, considerado um dos componentes centrais no tratamento do DM (SBD, 2019).

2.2 *Persea americana*

Persea americana (comumente conhecida como abacate, pera abacate ou pêra jacaré), é nativa do México, maior produtor mundial de abacate, se estendeu por todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo (Figura 3). Pertencente à família *Lauraceae*, que possui mais de 50 gêneros e cerca de 3.000 espécies distribuídas mundialmente. No Brasil, a espécie é conhecida popularmente como abacateiro, uma árvore frutífera, medindo cerca de 5 a 15 metros, possui córtex aromático e caule lenhoso e suas folhas são lisas, ceráceas, coloração verde escura, com formato oval-oblongas, de margens inteiras e onduladas, seu fruto é verde, tem forma de drupa esférica e sua polpa é oleosa e

amarelada (Figura 4) (DREHER, *et al.*, 2013; ALCARAZ, *etal.*, 2013).

É cultivado em quase todos os Estados do Brasil, distribuídos nas regiões sudeste, sul nordeste, sendo o estado de São Paulo o maior produtor (47,5% do total), seguido de Minas Gerais (19%) e Paraná (11,2%) (DONADIO, *et al.*, 2010).

Estudos revelaram que diferentes partes desta planta (folhas, cascas, frutos), demonstraram efeitos benéficos incluindo analgésico, anti-inflamatório (ADEYEMI, *et al.*, 2002), antiviral, antifúngico, antiprotozoário (AJAYI, *et al.*, 2017), antibacteriano, antioxidante (NAGARAJ, *et al.*, 2010; BOHARI, *et al.*, 2018), anticonvulsivante (OJEWOLE; AMABEOKU, 2006), anti-hiperglicêmico (ANTIA, *et al.*, 2005), anti-obesidade, hipolipemiante, anti-hipertensivo e cardioprotetores (TABESHPOUR, *et al.*, 2017; DZEUFLET, *et al.*, 2014). Tais benefícios para saúde humana, são atribuídos aos seus altos níveis de nutrientes e/ou fitoquímicos bioativos. Seus componentes farmacologicamente ativos estão divididos em oito classes principais, inclui álcoois graxos, derivados de furano, carotenoides, carboidratos, diterpenoides, derivados de lignina e compostos diversos como compostos fenólicos (ácido gálico, flavonoides, antocianidinas e tocoferóis). Além disso, vitaminas como retinol, ácido ascórbico, tiamina, niacina, piridoxina e ácido fólico também são encontradas com abundância (YASIR, *et al.*, 2010).



Figura 3: Distribuição geográfica das espécies de *Persea americana*



Figura 4: Frutos e folhas da *Persea americana*

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Fazer uma coletânea do conhecimento científico sobre o uso da *Persea americana* no controle do Diabetes *mellitus* por meio de uma revisão sistemática.

3.2 Objetivos Específicos

- Estabelecer o papel da *P. americana* no controle do DM
- Compreender vias fisiopatológicas envolvidas no controle glicêmico com uso de produtos da *P. americana*.

4 ARTIGO CIENTÍFICO

Persea americana no Controle do Diabetes *mellitus*: Revisão Sistemática

Vivian Brito Silva¹, Maria do Socorro de Sousa Cartágenes^{2,3}, Maylla Luanna Barbosa MartinsBragança³, Fernanda Ferreira Lopes^{2,3}.

INTRODUÇÃO

O Diabetes *mellitus* (DM) caracteriza-se um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos o qual apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação ou na secreção de insulina¹. A fisiopatologia do DM2 é multifatorial e envolve mecanismos complementares como a resistência periférica à ação da insulina (principalmente em tecidos muscular e adiposo e no fígado), defeito progressivo na secreção pancreática de insulina, resistência à ação e redução na secreção de incretinas gastrintestinais e aumento da reabsorçãotubular renal de glicose².

Esta doença metabólica, a longo prazo, quando não adequadamente tratada, pode levar a complicações crônicas incapacitantes como retinopatia, nefropatia, neuropatia e vasculopatia³. Além disso, constitui um importante problema de saúde pública, devido a elevada prevalência, morbimortalidade e do alto custo econômico gerado pelo tratamento⁴.

Muitos estudos foram realizados para uma melhor compreensão da complexa patogênese do DM2, resultando no desenvolvimento de terapias para redução da glicose com mecanismos de ação complementares, expandindo e facilitando opções de tratamento. Nos últimos 20 anos muitos mais opções de tratamento foram introduzidas, incluindo agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) que vão

¹ Hospital Universitário Presidente Dutra, Universidade Federal do Maranhão – UFMA, São Luís-MA, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, Universidade Federal do Maranhão – UFMA, São Luís-MA, Brasil

³ Universidade Federal do Maranhão – UFMA, São Luís-MA Brasil

agir levando ao aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas mediante a absorção de glicose dos alimentos no trato gastrointestinal, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), atuam diminuindo a degradação do GLP- 1 pela DPP-4 e inibidores do cotransportador 2 de sódio / glicose (SGLT2), agem diminuindo a reabsorção renal de glicose. Esses agentes podem ser usados individualmente ou em combinação com tratamentos bem estabelecidos, como biguanidas (diminui a gliconeogênese hepática e melhoram a ação periférica da insulina), sulfoniluréias (estimulam a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e tiazolidinedionas (sensibilizadores da ação de insulina)⁵.

Grande número de espécies de plantas vem sendo citadas na literatura como adjuvantes no tratamento do DM, atuando tanto no tratamento da doença como atenuando seus sintomas e possíveis consequências. A metformina, uma biguanida que é a medicação de escolha no tratamento do DM2, é originária de uma planta, a *Galega officinalis*⁶.

A espécie vegetal *Persea americana*, conhecida popularmente como abacateiro, é cultivado em quase todos os Estados do Brasil, tornando-se um dos maiores produtores de abacate no mundo. É uma árvore oriunda do sudeste do México, se estendeu por todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo. Pertence à família *Lauraceae*, com mais de 50 gêneros e cerca de 3.000 espécies distribuídas mundialmente. Suas folhas são lisas, ceráceas, coloração verde escura, com formato oval-oblongas, de margens inteiras e onduladas, seu fruto é uma baga, decor verde, composta por uma única grande semente, tem forma de drupa esférica, rodeada por uma polpa oleosa e amarelada. Seus compostos farmacologicamente ativos vêm sendo amplamente estudados na fitoterapia por sua importante qualidade nutricional e efeitos medicinais na saúde humana^{7,8}.

Estudos sobre o extrato de sua folha mostraram que possui efeitos para tratamento

de doenças renais, hipertensão arterial , além de atividades hipoglicemiante, antibacteriana, analgésica, anti-inflamatória, anti-fúngica e antioxidante^{9,10}, bem como utilizando as sementes e cascas de *P. americana* constataram propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias^{11,12}. Há registro que o extrato hidroalcolico das folhas de *P. americana* possui propriedades antidiabéticas e possivelmente atua na regulação da absorção de glicose no fígado e nos músculos¹³. Enquanto os extratos aquosos e metanólicos das folhas de *P. americana* apresentaram ação e hipocolesterolemia em ratos submetidos a um tratamento oito semanas¹⁴.

Considerando a elevada frequência global de DM, e a necessidade do controle glicêmico por meio de fármacos e sendo a fitoterapia uma opção diante da farta flora brasileira, resolveu-se realizar este trabalho com o objetivo de fornecer uma compreensão da situação atual da pesquisa científica sobre a utilização de *P. americana* no controle do DM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho de Estudo

Foi realizada uma revisão sistemática segundo recomendações do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses (PRISMA)¹⁵.

Questão de Pesquisa

A formulação da pergunta ocorreu partir do acrônimo PICO¹⁶ (P – População e/ou Problema, I - Intervenção, C - Comparação e O – *Outcome* / desfechos), representado no Quadro 1.

A pergunta elaborada nesta pesquisa consiste em: A *P. americana* atua no controle do diabetes?

Quadro 1 – Estratégia de busca de acordo com o acrônimo PICO

Estratégia	Descrição
P	Diabetes <i>Mellitus</i>
I	Uso da <i>Persea americana</i>
C	Diferentes apresentações da <i>P. americana</i>
O	Mensuração de parâmetros relacionados ao DM Redução da glicemia

Fonte: Santos et al, 2007 ¹⁶

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos os estudos experimentais *in vivo* e *in vitro*. Os modelos de animais diabéticos utilizados foram os de rato Goto-Kakizaki e os modelos induzidos com estreptozocina e aloxana, com o uso de *P. americana* em alguma fase do estudo, comparando ou não com um controle positivo. Foram excluídos estudos de editoriais, descrições, relatos e estudos de caso.

Estratégia de Busca

A pesquisa eletrônica foi conduzida por pares, considerando todos os artigos publicados nos últimos dez anos até setembro de 2020, sem restrição de idiomas, nas bases de dados Scopus, PubMed/MEDLINE e BVS (BIREME). Inicialmente, o estudo foi conduzido em PubMed/MEDLINE usando os seguintes descritores: “*Persea*” OR “*Persea americana*” OR “abacate” OR “abacateiro” OR “Lauráceas” AND “Diabetes” OR “*Diabetes mellitus*” OR “resistência à insulina” OR e “intolerância à glicose”. A estratégia de busca foi personalizada de acordo com a base de dados utilizada.

Triagem e Seleção

Foram encontrados 122 artigos potencialmente relevantes nas bases de dados: 61 no Scopus, 33 no PubMed/MEDLINE e 28 no BVS (BIREME). Após a exclusão de

artigos duplicados, títulos e resumos foram lidos e identificados como possíveis artigos relevantes, com posterior análise da lista de referências dos artigos incluídos e os artigos foram lidos por completo, ficando na seleção final com 12 artigos. Estes passos foram executados por dois revisores (V.B.S. e M.L.B.M.B.) e em caso de discordância um terceiro revisor foi consultado e a revisão foi feita em consenso.

Extração e Análise de Dados

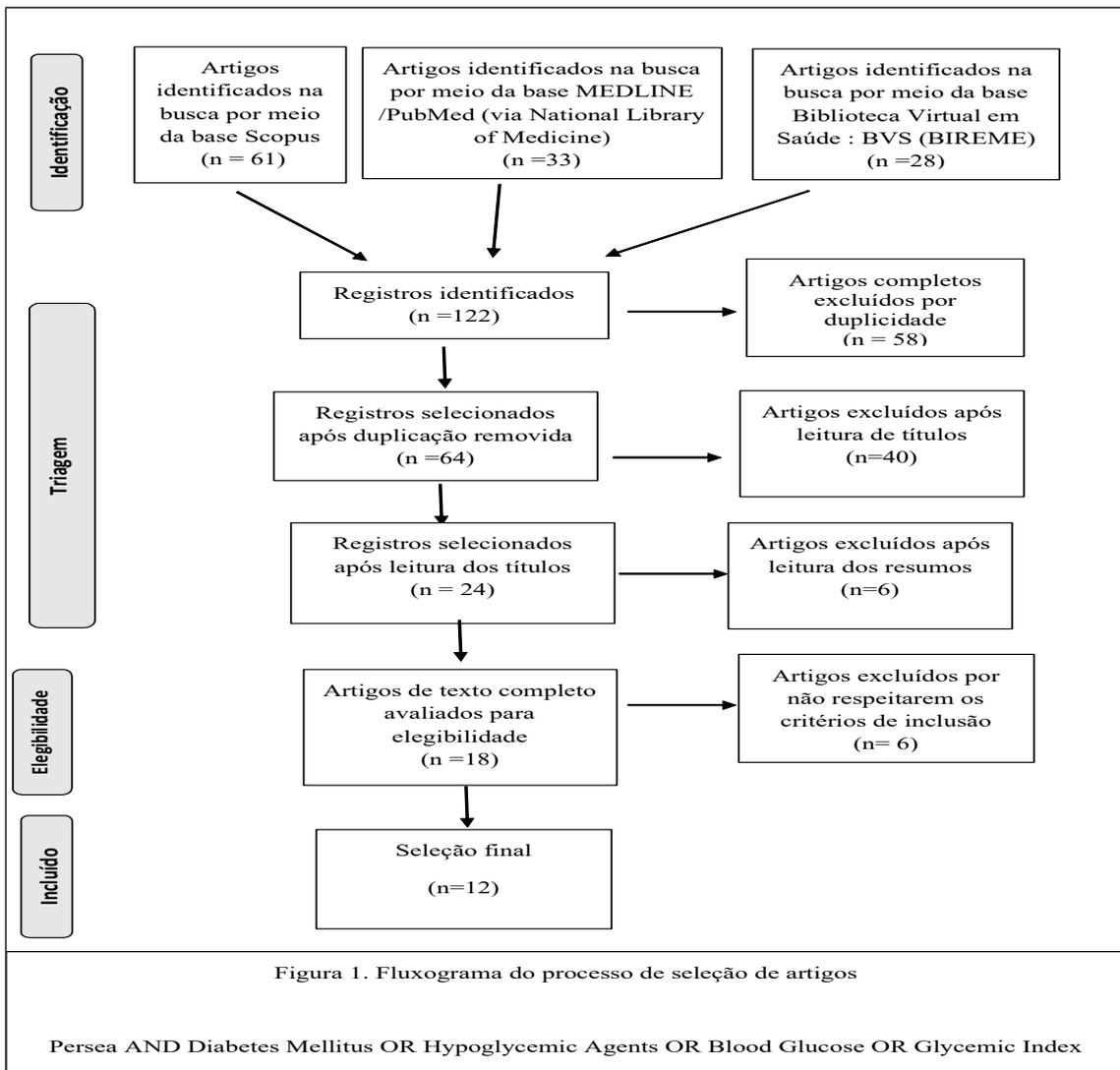
Foi utilizado o Protocolo do Instituto Joanna Briggs¹⁷ e obtidas as informações: autor, ano de publicação, local do estudo, desenho do estudo, amostra, critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico, desfechos clínicos; e principais achados como definições de caso e controle, características da amostra e análises estatísticas. Para facilitar a comparação dos resultados de diferentes estudos, uma tabela com o resumo dos resultados foi usada para identificar os desfechos clínicos da doença sistêmicas e os detalhes do diagnóstico.

Avaliação da Qualidade dos Estudos

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi independentemente atribuída por dois revisores (V.B.S. e M.L.B.M.B.) por meio do “*Study Quality Assessment Tools*” desenvolvido pela *National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute*.¹⁸ Os revisores selecionaram "sim", "não" ou " não aplicável" em resposta a cada item da ferramenta para classificar o artigo como sendo de "boa", "razoável" ou "baixa" qualidade. Somente artigos classificados como de “boa” qualidade publicados nos últimos dez anos foram incluídos e qualquer discordância entre os revisores foi resolvida após discussão.

RESULTADOS

A busca eletrônica revelou 122 estudos potencialmente relevantes, nas três bases de dados: 61 no Scopus, 33 no PubMed/MEDLINE e 28 no BVS (BIREME). A Figura 1 ilustra que do total inicial de 122 artigos, 58 foram excluídos por duplicidade, 40 após leitura de título e 6 após a leitura dos resumos, restando 18 artigos de texto completo avaliados para elegibilidade, sendo que 6 artigos não respeitaram os critérios de inclusão, ficando a seleção final com 12 artigos, conforme fluxograma do processo de seleção dos artigos (Figura 1).



Os estudos selecionados foram realizados em países da América Latina^{19,24}, África^{25,28} e Ásia^{29,30}. Oito eram estudos experimentais *in vivo* e 4 estudos experimentais *in vitro*. Os modelos de animais diabéticos utilizados foram o de rato Goto-Kakizaki³¹ e os modelos induzidos com estreptozocina³² e aloxana³³. Foram avaliados os efeitos hipoglicemiantes dos extratos de folha^{24, 25, 27, 29, 30}, semente^{26, 27, 29}, fruto^{23, 27,28} e óleo^{20,22}. Os compostos fitoquímicos isolados foram taninos, flavonoides, alcaloides, saponinas, terpenos e ácido oleico.

A atividade antidiabética foi avaliada por meio da inibição da α -glucosidase^{27, 29,30}, inibição da DPP4²⁹, inibição da proteína tirosina fosfatase 1B²⁴, fosforilação da PKB¹⁹, melhora da função mitocondrial^{20,23,28} e recuperação histológica da célula β pancreática^{25,26}.

Os estudos mostraram uma consistente redução da glicemia com o uso de extratos de *Persea americana* por diferentes vias fisiopatológicas. Na Tabela 1 verifica-se a síntese dos dados dos artigos incluídos.

Tabela 1 - Síntese dos dados dos artigos incluídos

Nº	Autor/ano	Local	Objetivos	Tipo de estudo	Descrição da amostra	Parte (s) da planta usada / extrato (s)	Componente ativo	Resultados
1	ELYA <i>et al.</i> , 2015 ²⁹	Indonésia	Detectar atividade inibitória de α -amilase, α -Glucosidase e DPP-IV de plantas	Experimental in vitro	Ensaio de atividade das enzimas α -amilase, α -glucosidase e DPP-IV de plantas	Extrato de semente	Tanino e glicosídeo	- Inibição da α - glucosidase superior à acarbose - Inibição da α -amilase - Inibição da DPP-IV
2	LIMA <i>et al.</i> , 2012 ¹⁹	Brasil	Avaliar o efeito do extrato hidroalcoólico das folhas de <i>P. americana</i> no tratamento de DM e investigar seus possíveis mecanismos de ação.	Experimental in vivo	Ratos machos Wistar (<i>Rattus norvegicus albinus</i>) com DM induzido por estreptozotocina (28 dias de tratamento)	Extrato da folha	Flavonoides	- Redução persistente de glicose plasmática - Sem efeitos sobre os níveis de insulina - Capacidade de reduzir os distúrbios do metabolismo da glicose (fosforilação PKB) e melhora do perfil hepático.
3	NJATENG <i>et al.</i> , 2018 ³⁰	Paquistão	Determinar o potencial do extrato metanólico da folha de <i>P. americana</i> para inibir alfa- glucosidase, beta-Glucosidase glucoamilase aldose redutase e atividades de aldeído redutase.	Experimental in vitro	Ensaio de atividade de enzimas extraídas da mucosa de intestinos de ratos machos diabéticos	Extrato da folha	Compostos fenólicos e anéis de benzeno	- Inibição da α - glucosidase superior à acarbose - Inibição da aldeído-redutase com redução de complicações crônicas
4	ORTIZ-AVILA <i>et al.</i> , 2017 ²²	México	Testar os efeitos do óleo de <i>persea</i> na glicemia, níveis de ROS, peroxidação lipídica e status de glutatona em mitocôndrias renais de Ratos Goto-Kakizaki diabéticos tipo 2	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos e Ratos diabéticos Goto- Kakizaki – 2 meses (3,6e 12 meses de tratamento), DM induzido por estreptozotocina	Polpa do fruto	Antioxidantes lipofílicos e ácidooleico	- Atividade antioxidante, redução de ERO - Diminuição da peroxidação de lipídios - Aumento da glutatona - Diminuição da glicemia - Modulação dos efeitos do GLP-1 e GLUT-4

5	KOUAMÉ <i>et al.</i> , 2019 ²⁵	Costa do Marfim	Estudar a atividade antidiabética dos extratos de folhas de <i>P.americana</i> em um rato com DM2	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos (<i>Rattus norvegicus var albinus</i>) com DM2 induzido por nicotinamida e estreptozotocina	Extratos aquoso, etanólico e metanólico de folhas de <i>P.americana</i>	Alcaloides, flavonoides, taninos e saponinas	- Redução da glicemia em 37,4%, com melhor resultado comparado a glibenclamida - Recuperação parcial das ilhotas pancreáticas
6	ORTIZ-AVILA <i>et al.</i> , 2013 ²⁰	México	Testar se o óleo de <i>persea</i> pode atenuar as alterações na transferência de elétrons no complexo III induzida por DM por um mecanismo relacionado com o aumento da resistência à peroxidação lipídica	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos pesando entre 300-350 g, (90 dias de tratamento), DM induzido por estreptozotocina	Polpa do fruto	Carotenóides	- Não normalização dos níveis de insulina e glicemia - Elevação de colesterol e triglicéridos superior no grupo controle
7	CARVAJAL-ZARRABAL, O. <i>et al.</i> , 2014 ²³	México	Avaliar o efeito da suplementação de óleo de <i>P. americana</i> comparado ao azeite de oliva sobre marcadores bioquímicos e função hepática associada a uma condição induzida em ratos através da administração de sacarose na água potável.	Experimental in vivo	Ratos machos sprague-Dawley desmamados, 3 semanas de idade, pesando 240± 16 g (16 semanas de tratamento)	Polpa do fruto	Ácidos oléicos e linoleicos	- Efeito semelhante ao azeite de oliva - Sem significância estatística nos níveis de glicose
8	EZEJIOFOR, A. N. <i>et al.</i> , 2013 ²⁶	Nigeria	Avaliar os efeitos hipoglicêmicos da <i>P. americana</i> em ratos diabéticos induzidos por estreptozocian (SPZ)	Experimental in vivo	Trinta ratos Wistar albinos machos adultos induzidos ao DM por injeção intraperitoneal de aloxana para induzir hiperglicemia.	Extratos fenólicos de folhas e partes de frutas (casca, polpa esemente)	Alcalóides, saponinas, taninos, flavonóides e resinas	- Efeito hipoglicêmico significativo comparado à glibenclamida - Efeito histopatológico restaurador

9	OBOH, <i>et al.</i> 2014 ²⁷	Nigéria	Investigar o efeito inibidor do extrato fenólico de folhas e frutas de abacate (<i>P. americana</i>) em algumas enzimas-chave ligadas ao DM	Experimental in vitro	Ensaios de atividade das enzimas α -amilase e α -glucosidase	Extrato fenólico de folhas e partes de frutas (casca, polpa e semente)	Compostos fenólicos	<ul style="list-style-type: none"> - Inibição de α-amilase, α-glucosidase produzidas pela peroxidação lipídica no pâncreas - O extrato da folha teve um potencial inibidor significativo contra α-glucosidase
10	MARRERO-FAZ, <i>et al.</i> 2014 ²⁴	Cuba	Explorar um dos mecanismos subjacentes que medeiam eficácia da <i>P. americana</i> como antidiabético	Experimental in vitro	Ensaios de inibição da proteína tirosina fosfatase (PTPP1B)	Extrato aquoso das folhas da planta	Taninos	<ul style="list-style-type: none"> - Atividade inibitória na Proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B) que explica o mecanismo subjacente ao efeito antidiabético
11	ORTIZ-AVILA <i>et al.</i> , 2015 ²¹	México	Investigar se o óleo de <i>persea</i> atenua os efeitos deletérios do DM sobre o estado oxidativo das mitocôndrias hepáticas	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos com DM induzidos pela Estreptozocina	Polpa do fruto	Antioxidantes lipofílicos e ácidooleico	<ul style="list-style-type: none"> - Melhora na função mitocondrial com atenuação dos efeitos deletérios no estresse oxidativo no fígado de ratos diabéticos - Normalização do aumento de lipídios causados pelo DM
12	RAO US, ADINEW B. 2011 ²⁸	Etiópia	Avaliar o potencial antioxidante e estimulador de insulina do extrato da <i>P. americana</i> em modelo experimental de ratos em estado hiperglicêmico induzido pela estreptozocina.	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos com DM induzido por estreptozocina	Extrato de etanol da fruta	Alcaloides, flavonoides, triterpenoides, minerais e vitaminas	<ul style="list-style-type: none"> - Redução nos níveis de glicemia comparáveis aos efeitos da gliclazida - Potencial efeito oxidante

Discussão

O Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica caracterizada pelo aumento da glicose plasmática (hiperglicemia) que pode ser resultante de defeitos na ação e/ou secreção da insulina.² Devido ao aumento da sua incidência e prevalência, muitas pesquisas tentam encontrar terapias para controlá-la, assim com suas complicações.³⁴ Folhas de *P. americana* têm sido utilizadas no tratamento de diabetes em países subdesenvolvidos da África e da América Latina, com algum potencial efeito anti-hiperglicemiante.³⁵ Extratos tanto da semente quanto da folha de *P. americana* apresentam baixa toxicidade e genotoxicidade, permitindo que os mesmos possam ser usados para fins farmacêutico, alimentício ou cosmético.³⁶ Assim, este estudo buscou fornecer uma compreensão da situação atual da pesquisa científica sobre a utilização de *P. americana* no controle do DM através de estudos experimentais.

Muitos estudos têm sido realizados sobre os efeitos antidiabéticos da *P. americana* em diferentes modelos experimentais (in vivo e vitro). Lima *et al.* investigaram as propriedades hipoglicêmicas da *P. americana* e observou que a administração oral do extrato hidroalcoólico das folhas (300 mg/kg/dia por 4 semanas) em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (SZD) reduziu os níveis de glicose no sangue com melhora do perfil metabólico dos animais. O mecanismo proposto desse efeito poderia ser a regulação da captação de glicose no fígado e músculos por meio da ativação de Akt / PKB e, conseqüentemente, restaurar o balanço energético intracelular. Tal ação foi atribuída a presença de flavonoides no extrato.¹⁹ Estudo de Rao e Adinew em 2011 com ratos que receberam extrato etanólico de *P. americana* (300 mg/kg/dia por 4 semanas), mostrou uma diminuição da glicemia e da hemoglobina glicosilada (HbA1c), ureia sanguínea e creatinina sérica, aumento nos níveis de insulina plasmática e efeito hepatoprotetor atribuído a presença de ativos fitoquímicos alcaloides, flavonoides e terpenoides.²⁸

Os extratos aquoso, etanólico e metanólico da folha de *P. americana* foram estudados por Kouamé *et al.* com resultados interessantes. Os autores observaram uma redução significativa da glicemia (até 37,4%) em ratos diabéticos tratados com o extrato da folha quando comparado com um grupo controle tratado com glibenclamida. Esse efeito pode ser atribuído a presença de polifenóis, flavonoides, alcaloides, taninos, esteróis, terpenos e cumarinos, implicados em muitas vias fisiopatológicas, tais como a redução da absorção intestinal de glicose por meio da inibição da α -glucosidase e aumento do uso periférico de glicose pela translocação de GLUT4 no músculo estriado. Além disso, a nível histológico, os animais tratados com *P. americana* apresentaram uma recuperação parcial das células β pancreáticas, implicando em melhor produção de insulina. Um dado adicional encontrado foi a redução na concentração de lipídios, com melhora do perfil aterogênico comum do DM.²⁵

Resultados semelhantes já haviam sido observados por Ezejioret *et al.* Este estudo foi realizado com extrato aquoso de semente de *P. americana*, em que foi verificada uma hipoglicemia significativa atribuída a reversão do dano histopatológico em ratos diabéticos induzidos por aloxana. O efeito na hipoglicemia foi comparável aos efeitos da glibenclamida.²⁶

Efeito hipoglicêmico e hipercolesterolêmico de extratos de folha de *P. americana* (10 mg/kg por 8 semanas) foram investigados em ratos com dieta rica em colesterol. Os extratos aquosos e metanólicos induziram a uma diminuição do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL), enquanto as concentrações plasmáticas de lipoproteína de alta densidade (HDL) aumentaram significativamente.³⁷ Tal efeito é atribuído a presença de fitoesteróis, uma substância de origem vegetal cuja estrutura é muito semelhante ao colesterol, promovendo a inibição da absorção intestinal de colesterol. Além disso, são capazes de substituir gorduras saturadas por insaturadas,

levando a diminuição do colesterol total e do LDL, e aumento do HDL. Esta poderia ser uma abordagem alternativa no tratamento da aterosclerose³⁸.

O efeito antidiabético da *P. americana* foi avaliado em um modelo *in vitro* de pâncreas de rato. Os extratos aquosos de folhas, casca, polpa e sementes de abacate inibiram a α -amilase (0,164 mg/mL) e α -glucosidase (0,4 mg/mL). Eles também mostraram atividade sequestradora de radicais livres, considerados como um dos possíveis mecanismos de manejo do DM³⁹. Os inibidores da α -glucosidase são usados no tratamento do DM desde os anos 1980. No entanto possuem um amplo espectro de efeitos adversos, o que diminui o seu uso no tratamento do DM. Muitos compostos fitoquímicos possuem atividade inibitória da α -glucosidase comprovada⁴⁰.

Atividade *in vitro* inibitória da α -glucosidase também foi verificada por Elya *et al*, com superioridade ao controle positivo (acarbose). Nesse mesmo estudo, também foi observada uma inibição fraca da enzima DPP4, relacionada a clivagem de GLP-1, uma incretina que atua na liberação de insulina glicose-dependente²⁹. A inibição da α -glucosidase também foi observada em outro estudo com superioridade à acarbose, reforçando o papel da *P. americana* nessa via fisiopatológica. Esse mesmo estudo também encontrou inibição da aldeído e aldose redutase, enzimas relacionadas à presença de complicações crônicas no DM³⁰.

As folhas de *P. americana* foram examinadas quanto à atividade inibitória da proteína tirosina fosfatase 1B, que é um mecanismo relevante envolvido na resistência à insulina no DM2. Este efeito inibitório do extrato foi dependente da concentração (0,01-300 μ g/mL)²⁴. Em outro estudo, foi demonstrado que o abacate apresentava baixo índice glicêmico, potente atividade antioxidante, atividades inibidoras de α -amilase e α -glucosidase, que podem ser os possíveis mecanismos de efeito antidiabético da *P. Americana*²⁷. Em um modelo *in vitro*, foi demonstrado que o abacate afetou a difusão de

glicose através do trato gastrointestinal e diminuiu o movimento da glicose em mais de 50%⁴¹.

A inflamação e o estresse oxidativo estão interrelacionados e são processos envolvidos nos principais mecanismos que levam à manifestação de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo doenças cardiovasculares, principalmente por meio do processo de aterosclerose⁴². O estudo de Carvajal-Zarrabal *et al.*, evidenciou que o óleo de *P. Americana* apresentou uma contribuição significativa no controle da síndrome metabólica, pois reduziu os eventos inflamatórios e obteve resultados positivos nos indicadores bioquímicos, principalmente os cardiovasculares²³. Tais achados podem ser atribuídos à melhora da hipercolesterolemia, facilitando a prevenção e tratamento da hipertensão, doenças inflamatórias e DM.^{43,45}. O ácido graxo oléico monoinsaturado (MUFA) presente em maior quantidade na *P. Americana* é o provável responsável pela maioria desses efeitos benéficos antiinflamatório. Embora o mecanismo ainda não tenha sido elucidado, foi sugerido que o ácido oleico pode reduzir as concentrações de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)⁴⁶.

O estresse oxidativo é um estado de desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a capacidade antioxidante endógena, sendo que geração excessiva de ERO e peroxidação lipídica são marcas registradas da lesão mitocondrial no fígado diabético. A *P. americana* contém altos níveis de fitoquímicos bioativos lipofílicos, incluindo vitamina E, carotenoides e esteróis que demonstraram possuir atividades antioxidantes e de eliminação de radicais livres⁴⁷.

O óleo de *P. Americana* não apresentou efeito significativo na redução da glicemia, contudo foi capaz de diminuir os níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS), peroxidação lipídica, estresse oxidativo, a atividade do complexo III da cadeia de

transporte de elétrons e níveis de triglicérides no cérebro enquanto melhorava a relação glutatona reduzida/glutaciona oxidada e a função mitocondrial cerebral^{20,22}. A glutaciona é uma antioxidante tripeptídeo potente que desempenha um papel importante nas vias de desintoxicação e na redução do estresse oxidativo e do risco de câncer⁴⁸. Dessa forma, apresenta um grande potencial no que se refere ao manejo de complicações crônicas do DM, como a nefropatia diabética e de outras doenças crônicas não transmissíveis como o câncer. Para além disso, o seu efeito parcial hipoglicemiante pode ser atribuído à secreção aumentada de GLP-1, um potente estimulador da secreção de insulina glicose dependente, e à modulação do transporte de glicose pela GLUT-4^{49,50}.

Embora a *P. americana*, assim como outros produtos à base de plantas, seja seguro e geralmente bem tolerado em relação a medicamentos sintéticos, as evidências científicas são limitadas para avaliar os diferentes efeitos colaterais. Além disso, mais estudos precisam ser realizados sobre os efeitos metabólicos das diferentes partes do abacate para outros possíveis mecanismos¹⁴.

CONCLUSÃO

Extratos da *P. americana* apresentaram em estudos *in vivo* e *in vitro* atividade anti-hiperglicemiante, sendo uma potencial perspectiva para a elaboração de uma futura droga antidiabética. Sua ação na redução da glicemia plasmática se baseia principalmente na diminuição da absorção intestinal de glicose (inibição de α -glucosidase), ação na via das incretinas (inibição da DPP4), redução dos distúrbios do metabolismo da glicose (fosforilação de PKB), ação na resistência insulínica (inibição da tirosina fosfatase 1B) e reversão do dano à célula β pancreática. Mais estudos são necessários para confirmação desses efeitos em humanos.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. (2020). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*, 43(Supplement 1), S14-S31.
2. Moini J (2019) Chapter 3 - Pathophysiology of Diabetes. In: Epidemiology of Diabetes. Elsevier, pp 25- 43.
3. IDF Diabetes Atlas 2018 [January 22, 2021]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
4. Stokes, A., & Preston, S. H. (2017). Deaths attributable to diabetes in the United States: comparison of data sources and estimation approaches. *PloS one*, 12(1), e0170219.
5. Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(10), 566. 2016.
6. LaMoia, T. E., & Shulman, G. I. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77-96. 2021.
7. Dreher, M. L., & Davenport, A. J. Hass avocado composition and potential health effects. *Critical reviews in food science and nutrition*, 53(7), 738-750. 2013.
8. Lacerda, L. G., da Silva Carvalho Filho, M. A., Bauab, T., Demiate, I. M., Colman, T. A. D., Andrade, M. M. P., & Schnitzler, E. The effects of heat-moisture treatment on avocado starch granules. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 120(1), 387-393. 2015.
9. Dzeufiet, P. D. D., Mogueo, A., Bilanda, D. C., Aboubakar, B. F. O., Tédong, L., Dimo, T., & Kamtchouing, P. Antihypertensive potential of the aqueous extract which combine leaf of *Persea americana* Mill.(Lauraceae), stems and leaf of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf.(Poaceae), fruits of *Citrus medical* L.(Rutaceae) as well as honey in ethanol and sucrose experimental model. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 1-12. 2014.
10. Nagaraj, M., Sandhya, V., Supriya, G., Manju, R., Pranitha, K., Shivaji, B. et al. Antioxidant and antibacterial activity of avocado (*Persea gratissima* Gaertner.) Seed extract. *World Applied Sciences Journal*, 9(6), 695-698. 2010.
11. Adeyemi, O. O., Okpo, S. O., & Ogunti, O. O. Analgesic and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of leaves of *Persea americana* Mill (Lauraceae). *Fitoterapia*, 73(5), 375-380. 2002.
12. Serafini, M., Peluso, I., & Raguzzini, A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 273-278. 2010.
13. Del Toro-Equihua, M., Velasco-Rodríguez, R., López-Ascencio, R., & Vásquez, C. Effect of an avocado oil-enhanced diet (*Persea americana*) on sucrose-induced insulin resistance in Wistar rats. *Journal of food and drug analysis*, 24(2), 350-357. 2016.
14. Tabeshpour, J., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. Effects of avocado (*Persea americana*) on metabolic syndrome: A comprehensive systematic review. *Phytotherapy research*, 31(6), 819-837. 2017.
15. Galvão, T. F., Pansani, T. D. S. A., & Harrad, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24, 335-342. 2015.

16. Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista latino-americana de enfermagem*, 15(3), 508-511. 2007.
17. Santos, W. M. D., Secoli, S. R., & Püschel, V. A. D. A. The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. *Revista latino-americana de enfermagem*, 26. 2018.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute. Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. *Bethesda: National Institutes of Health, Department of Health and Human Services*, 103-11. 2014.
19. Lima, C. R., Vasconcelos, C. F. B., Costa-Silva, J. H., Maranhão, C. A., Costa, J., Batista, T. M., ... & Wanderley, A. G. Anti-diabetic activity of extract from *Persea americana* Mill. Leaf via the activation of protein kinase B (PKB/Akt) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 517-525. 2012.
20. Ortiz-Avila, O., Sámano-García, C. A., Calderón-Cortés, E., Pérez-Hernández, I. H., Mejía-Zepeda, R., Rodríguez-Orozco, A. R. et al. Dietary avocado oil supplementation attenuates the alterations induced by type I diabetes and oxidative stress in electron transfer at the complex II-complex III segment of the electron transport chain in rat kidney mitochondria. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 45(3), 271-287. 2013.
21. Ortiz-Avila, O., Gallegos-Corona, M. A., Sánchez-Briones, L. A., Calderón-Cortés, E., Montoya-Pérez, R., Rodríguez-Orozco, A. R. et al. Protective effects of dietary avocado oil on impaired electron transport chain function and exacerbated oxidative stress in liver mitochondria from diabetic rats. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 47(4), 337-353. 2015.
22. Ortiz-Avila, O., del Consuelo Figueroa-García, M., García-Berumen, C. I., Calderón-Cortés, E., Mejía-Barajas, J. A., Rodríguez-Orozco, A. R. et al. Avocado oil induces long-term alleviation of oxidative damage in kidney mitochondria from type 2 diabetic rats by improving glutathione status. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 49(2), 205-214. 2017.
23. Carvajal-Zarrabal, O., Nolasco-Hipolito, C., Aguilar-Uscanga, M., Melo Santiesteban, G., Hayward-Jones, P. M., & Barradas-Dermitz, D. M. Effect of dietary intake of avocado oil and olive oil on biochemical markers of liver function in sucrose-fed rats. *BioMed research international*, 2014.
24. Marrero-Faz, E., Sanchez-Calero, J., Young, L., & Harvey, A. Inhibitory effect of *Persea americana* Mill leaf aqueous extract and its fractions on PTP1B as therapeutic target for type 2 diabetes. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y aromáticas*, 13(2), 144-151. 2014.
25. Kouamé, N. G. M., Koffi, C., N'Zoué, K. S., Yao, N., Doukouré, B., & Kamagaté, M. Comparative antidiabetic activity of aqueous, ethanol, and methanol leaf extracts of *persea americana* and their effectiveness in type 2 diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
26. Ezejiolor, A. N., Okorie, A., & Orisakwe, O. E. Hypoglycaemic and tissue-protective effects of the aqueous extract of *Persea americana* seeds on alloxan-induced albino rats. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 20(5), 31. 2013.
27. Oboh, G., Isaac, A. T., Akinyemi, A. J., & Ajani, R. A. Inhibition of key enzymes linked to type 2 diabetes and sodium nitroprusside induced lipid peroxidation in rats' pancreas by phenolic extracts of avocado pear leaves and fruit. *International journal of biomedical science: IJBS*, 10(3), 208. 2014

28. Rao, U. M., & Adinew, B. Remnant B-cell-stimulative and anti-oxidant effects of *Persea americana* fruit extract studied in rats introduced into streptozotocin-induced hyperglycaemic state. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(3). 2011.
29. Elya, B., Handayani, R., Sauriasari, R., Hasyiyati, U. S., Permana, I. T., & Permatasari, Y. I. Antidiabetic activity and phytochemical screening of extracts from Indonesian plants by inhibition of alpha amylase, alpha glucosidase and dipeptidyl peptidase IV. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 18(6), 279. 2015.
30. Njateng, G. S. S., Zaib, S., Chimi, L. Y., Feudjio, C., Mouokeu, R. S., Gatsing, D. et al. Antidiabetic potential of methanol extracts from leaves of *Piper umbellatum* L. and *Persea americana* Mill. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 8(3), 160. 2018.
31. Guest, P. C. Characterization of the Goto-Kakizaki (GK) rat model of type 2 diabetes. In *Pre-Clinical Models* (pp. 203-211). Humana Press, New York, NY. 2019.
32. Furman, B. L. Streptozotocin- induced diabetic models in mice and rats. *Current protocols in pharmacology*, 70(1), 5-47. 2015.
33. Macdonald Ighodaro, O., Mohammed Adeosun, A., & Adeboye Akinloye, O. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 53(6), 365-374. 2017.
34. Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J. et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose) National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 378(9785), 31-40. 2011
35. Antia, B. S., Okokon, J. E., & Okon, P. A. Hypoglycemic activity of aqueous leaf extract of *Persea americana* Mill. *Indian journal of pharmacology*, 37(5), 325. 2005.
36. Padilla-Camberos, E., Martínez-Velázquez, M., Flores-Fernández, J. M., & Villanueva-Rodríguez, S. Acute toxicity and genotoxic activity of avocado seed extract (*Persea americana* Mill, cv Hass). *The Scientific World Journal*, 2013.
37. Brai, B. I., Odetola, A. A., & Agomo, P. U. Hypoglycemic and hypocholesterolemic potential of *Persea americana* leaf extracts. *Journal of medicinal food*, 10(2), 356-360. 2007.
38. Salgado, J. M., Danieli, F., Regitano-D'arce, M. A. B., Frias, A., & Mansi, D. N. The avocado oil (*Persea americana* Mill) as a raw material for the food industry. *Food Science and Technology*, 28, 20-26. 2008.
39. Ajani, A. K. I. N. L. O. L. U., & Olanrewaju, B. O. Avocado pear fruits and leaves aqueous extracts inhibit α -amylase, α -glucosidase and snp induced lipid peroxidation—an insight into mechanisms involve in management of type 2 diabetes. *Int J Appl Nat Sci*, 3, 21-34. 2014.
40. Mata, R., Cristians, S., Escandón-Rivera, S., Juárez-Reyes, K., & Rivero-Cruz, I. Mexican antidiabetic herbs: valuable sources of inhibitors of α -glucosidases. *Journal of Natural Products*, 76(3), 468-483. 2013.
41. Gallagher, A. M., Flatt, P. R., Duffy, G. A. W. Y., & Abdel-Wahab, Y. H. A. The effects of traditional antidiabetic plants on in vitro glucose diffusion. *Nutrition research*, 23(3), 413-424. 2003.

42. Stoner, L., Lucero, A. A., Palmer, B. R., Jones, L. M., Young, J. M., & Faulkner, J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clinical biochemistry*, 46(15), 1353-1371. 2013.
43. Dabas, D., M Shegog, R., R Ziegler, G., & D Lambert, J. Avocado (*Persea americana*) seed as a source of bioactive phytochemicals. *Current pharmaceutical design*, 19(34), 6133-6140. 2013.
44. Ojewole, J., Kamadyaapa, D. R., Gondwe, M. M., Moodley, K., & Musabayane, C. T. Cardiovascular effects of *Persea americana* Mill (Lauraceae) (avocado) aqueous leaf extract in experimental animals. *Cardiovascular Journal of South Africa*, 18(2), 69. 2007.
45. Brai, B. I., Adisa, R. A., & Odetola, A. A. Hepatoprotective properties of aqueous leaf extract of *Persea americana*, mill (lauraceae) 'avocado' against CCl₄-induced damage in rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(2), 237-244. 2014.
46. Baer, D. J., Judd, J. T., Clevidence, B. A., & Tracy, R. P. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *The American journal of clinical nutrition*, 79(6), 969-973. 2004.
47. Lee, J., Koo, N., & Min, D. B. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 3(1), 21-33. 2004.
48. Wang, M., Zheng, Y., Khuong, T., & Lovatt, C. J. Effect of harvest date on the nutritional quality and antioxidant capacity in 'Hass' avocado during storage. *Food Chemistry*, 135(2), 694-698. 2012.
49. Rocca, A. S., LaGreca, J., Kalitsky, J., & Brubaker, P. L. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology*, 142(3), 1148-1155. 2001.
50. Tirosh, A., Potashnik, R., Bashan, N., & Rudich, A. Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes: a putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation. *Journal of Biological Chemistry*, 274(15), 10595-10602. 1999.

REFERÊNCIAS

ADEYEMI, O. O.; OKPO, S. O.; OGUNTI, O. O. Analgesic and anti-inflammatory effects of the aqueous extracts of leaves of *Persea americana* Mill (Lauraceae). **Fitoterapia**, v.73, p.375-380, 2002.

AJAYI, O. E.; AWALA, S. I.; OLALEKAN, O. T.; ALABI, O. A. Evaluation of Antimicrobial Potency and Phytochemical Screening of *Persea americana* Leaf Extracts against Selected Bacterial and Fungal Isolates of Clinical Importance. **Microbiology Research Journal International**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 17 maio 2017.

ANTIA, B. S.; OKOKON, J. E.; OKON, P. A. Hypoglycemic activity of aqueous leaf extract of *Persea americana* Mill. **Indian Journal of Pharmacology**. v.37, n.5, p325-326, 2005.

ALCARAZ, M. L; THORP, T. G; HORMAZA, J. I. Phenological growth stages of avocado (*Persea americana*) according to BBCH scale. **Scientia Horticulturae**, v. 164, p.434-439, 2013

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. 2015 (suppl 1): 81-90.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 42, 2020

BASU, A.; DALLA MAN, C.; BASU, R. et al. (2009) Effects of type 2 diabetes on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, and postprandial glucose metabolism. **Diabetes care** 32 (5):866- 872.doi:10.2337/dc08- 1826

BOHARI, B; DEWI, NU; RAHMAN, N. Phytochemical and Antioxidant Activity of Avocado Leaf Extract (*Persea americana* Mill.). **Asian Journal Scientific Research**. 2018

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 10, de 10 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial** [da República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Práticas Integrativas e Complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretariade Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. **Cadernos de Atenção Básica**; n. 31, 156p.

CHENG, Y.J.; KANAYA, A. M.; ARANETA, M. R. G., et al. Prevalence of Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2011-2016. *Jama*. 2019 Dec24; 322(24):2389-98. **PubMed PMID**: 31860047.

CHANG, C. L. T., et al. Herbal Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus: Chemistry, Biology, and Potential Application of Selected Plants and Compounds. Evidence-Based complementary and Alternative. **Medicine**. 2013, vol 2013, p.33

COSTA, A. F., FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R., et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. 2017; 33

DEFRONZO, R. A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Clinical Diabetology**, v. 10, n. 3, p.101-128, 2009.

DONADIO, L. C.; FERRARI, L.; AVILÉS, T. C. **Abacate**. In: DONADIO, L. C. (Ed). História da Fruticultura Paulista. Jaboticabal: SBF – Sociedade Brasileira de Fruticultura, 2010. P 33-63.

DREHER, M. L, DAVENPORT, A. J. Hass avocado composition and potential health effects. **Crit Rev Food Sci Nutr** 53: p.738–750, 2013.

DRUCKER, DANIEL J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 26, n. 10, p. 2929-2940, 2003.

DZEUFUET, P. D. D.; MOGUEO, A., BILANDA D. C., et al. Antihypertensive potential of the aqueous extract which combine leaf of *Persea americana* Mill. (Lauraceae), stems and leaf of *Cymbopogon citratus* (D.C) Stapf. (Poaceae), fruits of *Citrus medica* L. (Rutaceae) as well as honey in ethanol and sucrose experimental model. **BMC Complement Altern Med** 14: 507, 2014

FOROUHI, N. G; WAREHAM, N. J. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014; 42(12):698-702. PubMed PMID: 25568613. *Epidemiology of diabetes. Medicine (Abingdon)*. 2014; 42(12):698-702. **PubMed PMID**: 25568613.

GALICIA-GARCIA, U.; BENEDITO-VICENTE, A.; JEBARI, S., et al Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **Int J Mol Sci** (2020): 6275. doi: 10.3390/ijms21176275

GONTIER, E.; MILESI, S.; GRAVOT, A.; BOURGAUD, F. Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. **Plant Science**. v. 161, n. 5, 2001.

GREEN, S.; HIGGINS, J. P. T.; ALDERSON, P. et al. Chapter 1: Introduction. In: J. P. T. Higgins; S. Green (Eds.); *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011), 2011. **The Cochrane Collaboration**

HOLST, J. J.; VILSBOLL, T.; DEACON, C. F. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. **Molecular and cellular endocrinology** 297 (2009) (1-2):127-136. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.012

I D F. **Diabetes**. Atlas 2018 [January 22, 2021]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>

JAMSHID, T.; RAZAVI, BIBI MARJAN; HOSSEINZADEH, HOSSEIN. Efeitos do abacate (*Persea americana*) na síndrome metabólica: Uma revisão sistemática abrangente. **Pesquisa em fitoterapia**, v. 31, n. 6, p. 819-837, 2017

KAMAU, L. N.; MBAABU, M. P.; MBARIA, J. M., et al. Knowledge and demand for medicinal plants used in the treatment and management of diabetes in Nyeri County, Kenya, J. **Ethnopharmacol**, 2016, 189, 218-229.

KLAFKE, A.; DUNCAN, B. B; STEVENS, A. et al. The decline in mortality due to acute complications of diabetes mellitus in Brazil, 1991-2010. *BMC Public Health*. 2015;

15:772-. **PubMed PMID:** 26259708.

MINTZ, M. L. Role of the Kidney in Type 2 Diabetes and Mechanism of Action of Sodium Glucose Cotransporter- 2 Inhibitors. **The Journal of family practice** 65, (2016: 12 Suppl)

MATTOS, P.; LUZ, L.; SANTIAGO, L.; MATTOS, I. Trends in mortality of diabetes mellitus patients in Brazilian capitals, 1980-2007. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**. 2012 02/01; 56:39-46

MOINI, J. Pathophysiology of Diabetes. In: Moini J (ed) Epidemiology of Diabetes. (2019) Chapter 3, **Elsevier**, pp 25- 43. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816864-6.00003-1>

NAGARAJ, M.; SANDHYA, V.; SUPRIYA, G., et al. Antioxidant and antibacterial activity of avocado (*Persea gratissima* Gaertner) seed extract. **WorldAppl Sci J.** 9: 695–698, 2010.

OJEWOLE, J. A. O.; AMABEOKU, G. J. Anticonvulsant effect of *Persea americana* Mill (Lauraceae) (Avocado) leaf aqueous extract in mice. **Phytotherapy Research**, v.20, p.696-700, 2006.

PATTERSON, C.; GUARIGUATA, L.; DAHLQUIST, G., et al. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type1 diabetes. **Diab Res Clin Pract**; 103(2): 161-175, 2014

SICRAS-MAINAR, A.; NAVARRO-ARTIEDA, R., MORANO, R.; RUIZ, L. Use of healthcare resources and costs associated to the start of treatment with injectable drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2016 Dec;63(10):527-35. **PubMed PMID:** 27744013.

SILVA, J. W. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019- 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo II**. Atualização 2019.

STOKES, A.; PRESTON, S. H.; Deaths Attributable to Diabetes in the United States: Comparison of Data Sources and Estimation Approaches. *PloS one*. 2017;12(1): e 0170219. **PubMed PMID:** 28121997.

TABESHPOUR, JAMSHID; RAZAVI, BIBI MARJAN; HOSSEINZADEH, HOSSEIN. Effects of Avocado (*Persea americana*) on Metabolic Syndrome: A Comprehensive Systematic Review. **Phytotherapy research**, v. 31, n. 6, p. 819-837, 2017.

TAYLOR, R. Insulin resistance and type 2 diabetes. **Diabetes** 61 (4): 778- 779. doi: 10.2337/db12- 0073, 2012.

WANDERLEY, A. G., et al. Anti-diabetic activity of extract from *Persea americana* Mill. Leaf via the activation of protein kinase B (PKB/Akt) in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**. 2012, vol141, p.517– 25

WILLIAMS, J. S.; BISHU, K.; DISMUKE, C. E.; EGEDE, L. E. Sex differences in healthcare expenditures among adults with diabetes: evidence from the medical expenditure panel survey, 2002–2011. **BMC Health Services Research**. 2017 2017/04/11; 17(1):259.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. Geneva: Who, 2018.

XU, G.; LIU, B.; SUN, Y.; DU, Y.; SNETSELAAR, L. G.; HU, F. B., et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018 Sep 4; 362:k1497. **PubMed PMID**: 30181166.

YASIR, M.; DAS, S.; KHARYA, M. D. The phytochemical and pharmacological profile of *Persea americana* Mill. **Pharmacognosy reviews**. v.4, n.7, p. 77-84, 2010.

ANEXOS

ANEXO 1

Avaliação de Qualidade dos Artigos

Perguntas

1. A pergunta ou objetivo da pesquisa neste artigo foi claramente declarado e apropriado?
2. A população do estudo foi claramente especificada e definida?
3. Os autores incluíram uma justificativa para o tamanho da amostra?
4. Os controles foram selecionados ou recrutados na mesma população ou similar que deu origem aos casos (incluindo o mesmo período de tempo)?
5. As definições, critérios de inclusão e exclusão, algoritmos ou processos usados para identificar ou selecionar casos e controles foram válidos, confiáveis e implementados de forma consistente em todos os participantes do estudo?
6. Os casos foram claramente definidos e diferenciados dos controles?
7. Se menos de 100 por cento dos casos e / ou controles elegíveis foram selecionados para o estudo, os casos e/ou controles foram selecionados aleatoriamente entre os elegíveis?
8. Houve uso de controles simultâneos?
9. Os investigadores foram capazes de confirmar que a exposição/risco ocorreu antes do desenvolvimento da condição ou evento que definiu um participante como um caso?
10. As medidas de exposição / risco foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente (incluindo o mesmo período de tempo) em todos os participantes do estudo?
11. Os avaliadores de exposição / risco foram cegados para o caso ou status de controle dos participantes?
12. As principais variáveis de confusão potenciais foram medidas e ajustadas estatisticamente nas análises? Se a correspondência foi usada, os investigadores levaram em consideração a correspondência durante a análise do estudo?

*“Study Quality Assessment Tools” desenvolvido pela National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute.

ANEXO 2

Protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses)

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página n.
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	
ABSTRACT			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registo	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página n.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés entre os estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página n.
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).	
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex. suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	