



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA NÍVEL MESTRADO

**POTENCIAL ANTIDIABÉTICO DO ÁCIDO FERÚLICO EM MODELO
EXPERIMENTAL – UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MONIKE DE SOUSA

JOÃO PESSOA – PB

2022

MONIKE DE SOUSA

POTENCIAL ANTIDIABÉTICO DO ÁCIDO FERÚLICO EM MODELO
EXPERIMENTAL – UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Nível Mestrado da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientadora: Prof. Dra. Giciane Carvalho Vieira

JOÃO PESSOA – PB

2022



Ata da 35ª (trigésima quinta) Dissertação de Mestrado da aluna do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia **MONIKE DE SOUSA** candidata ao Título de "Mestre" em Biotecnologia, na área de concentração Biotecnologia Aplicada a Saúde.

Às nove horas (09h00) do dia 28 de setembro do ano de dois mil e vinte e dois (28/09/2022), na sala 10 do Bloco administrativo do CBIOTEC/UFPB, reuniram-se em caráter de Solenidade Pública os membros da Comissão designada para examinar a aluna **Monike de Sousa** candidata ao Título de "MESTRE" em Biotecnologia. Foram componentes da Banca Examinadora os professores doutores Giciane Carvalho Vieira (Orientadora) (Universidade Federal da Paraíba); Ulrich Vasconcelos da Rocha Gomes (Examinador Interno)) (Universidade Federal da Paraíba) e Liana Clébia de Moraes Pordeus (Examinador Externo) (Universidade Federal da Paraíba). Dando início aos trabalhos, a Presidente da Banca professora Giciane Carvalho Vieira, após declarar os objetivos da reunião, apresentou a candidata **Monike de Sousa**, a quem concedeu a palavra para que dissertasse oral e sucintamente sobre o tema apresentado e intitulado "Potencial Antidiabético do Ácido Ferúlico em Modelo Experimental – uma Revisão Integrativa". Após discorrer sobre o referido tema, a candidata foi arguida pelos examinadores na forma Regimental. Em seguida, passou a Comissão em caráter secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o conceito APROVADO. Em face da aprovação, declarou a presidente achar-se a examinada **Monike de Sousa** legalmente habilitada a receber o Título de "MESTRE" em Biotecnologia, na área de concentração Biotecnologia Aplicada a Saúde, cabendo a Universidade Federal da Paraíba, providências, como de direito a expedição do Diploma que a mesma faz jus. Nada mais havendo a tratar, eu, Tânia Maria Alves de Araújo, na qualidade de secretária, lavrei a presente Ata que submeto a aprovação da Comissão Examinadora.

[Redacted]
Tânia Maria Alves de Araújo (Secretária)

[Redacted]
Profa. Dra. Giciane Carvalho Vieira (Orientadora)

[Redacted]
Prof. Dr. Ulrich Vasconcelos da Rocha (Examinador Interno)

[Redacted]
Profa. Dra. Liana Clébia de Moraes Pordeus (Examinador Externo)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, por ter me dado sabedoria e força para chegar até aqui.

Aos meus pais Cira e Lourival por me apoiarem, incentivarem e não medirem esforços para me ajudarem sempre.

As minhas tias Izelda, Edna e Iara e minha vó Maria por todo o cuidado e carinho, por sempre acreditarem em mim e me ajudarem.

A minha orientadora professora Dra. Giciane Carvalho Vieira pela oportunidade, pelo conhecimento compartilhado e parceria até aqui.

A Universidade Federal da Paraíba e ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia pela oportunidade concedida para minha formação profissional e ao coordenador do programa professor Dr. Ian Amaral, por sempre me atender e tirar minhas dúvidas durante o curso.

Aos professores do programa, que a cada disciplina contribuíram com seus conhecimentos e incentivos. Ao professor Dr. Ulrich Vasconcelos que com sua orientação publicamos um artigo em sua disciplina de Microbiologia. E a professora Dra. Tatjana Keesen por supervisionar meu estágio em docência na sua disciplina.

A CAPES e a FAPESQ-PB pela concessão da bolsa de apoio a pesquisa e auxílio concedido.

Agradeço aos membros da banca pela disponibilidade de participar e pelas contribuições acerca da dissertação.

E a todos que de alguma forma contribuíram para esse trabalho, muito obrigada!

“Porque melhor é a sabedoria do que joias; e de tudo o que se deseja nada se pode comparar com ela.”

Provérbios 08:11

RESUMO

Diabetes mellitus é uma desordem metabólica caracterizada por um quadro de hiperglicemia causada por defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambas. O aumento da quantidade de glicose no sangue priva as células de energia. Os tipos mais comuns de diabetes são a diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 2, entretanto, ainda existe a diabetes mellitus gestacional e outros dois tipos específicos de diabetes. Essa doença continua sendo uma epidemia global e seus números crescem de forma exponencial a cada ano. Além da hiperglicemia, a diabetes causa diversas complicações afetando quase todos os tecidos e com o tempo pode levar a graves complicações. O ácido ferúlico é um ácido fenólico encontrado em diversos vegetais sendo conhecido por suas propriedades antioxidantes, este ácido também apresenta potencial anti-inflamatório e antidiabético. Afim de analisar seus efeitos, o presente trabalho se deu através de uma revisão de literatura sobre os mais recentes resultados do uso do ácido ferúlico no tratamento de diabetes. Portanto, foi realizado uma busca e levantamento de publicações envolvendo diabetes e o uso do ácido ferúlico nas bases de dados SCIELO - Scientific Eletronic Library on-line, PubMed e BVS - Biblioteca Virtual em Saúde. Para compor a amostra de artigos selecionados foram aplicados os seguintes fatores de inclusão: artigos em português, inglês ou espanhol; que estivessem na íntegra e retratassem o uso do ácido ferúlico como um potencial antidiabético em modelo experimental com ratos. Como fatores de exclusão: artigos que não avaliassem atividade hipoglicemiante da substância; pesquisas publicadas e indexadas fora do período de 2016 a 2021. A amostra foi composta por um total de 6 artigos. Os estudos mostraram possíveis vias para explicar o mecanismo antidiabético do ácido ferúlico, entre elas a atividade inibitória da peroxirredoxina 1, seu efeito contra o estresse celular e atuação na neuropatia diabética. O ácido ferúlico é utilizado não apenas para controle hiperglicêmico, mas também para melhorar e prevenir algumas complicações da diabetes. Diante disso, o ácido ferúlico demonstra ser uma substância promissora no estudo do tratamento do diabetes mellitus.

Palavras-chave: Ácido Fenólico. Antioxidante. Diabetes. Desordem Metabólica. Hipoglicemiante.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia from defects in insulin secretion, insulin action or both. The increased amount of glucose in the blood causes energy deprivation for the cells. Type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus are the most common types of diabetes, however, there is gestational diabetes mellitus and two other specific types of diabetes. This disease is a global epidemic and its numbers increase exponentially each year. In addition to hyperglycemia, diabetes causes several complications affecting almost all tissues and over time can lead to serious complications. Ferulic acid is a phenolic acid found in several vegetables and known for its antioxidant properties, anti-inflammatory and antidiabetic potential. The present work was carried out through a literature review on the most recent results of the use of ferulic acid in the treatment of diabetes. Therefore, a search and survey of publications involving diabetes and the use of ferulic acid was carried out in the SCIELO databases - Scientific Electronic Library online, PubMed and BVS - Virtual Health Library. For compose the sample of selected articles, the following inclusion factors were applied: articles in Portuguese, English or Spanish; that remaining in full and portraying the use of ferulic acid as a potential antidiabetic in an experimental model with rats. The exclusion factors: articles that do not assess the hypoglycemic activity of the substance; research published and indexed outside the period from 2016 to 2021. The sample consisted of a total of 6 articles. Studies have shown possible ways to explain the antidiabetic mechanism of ferulic acid, including the inhibitory activity of peroxiredoxin 1, its effect against cellular stress and action in diabetic neuropathy. Ferulic acid is used not only for hyperglycemic control, but also to improve and prevent some complications of diabetes. Therefore, ferulic acid proves to be a promising substance in the study of the treatment of diabetes mellitus. The studies show possible pathways for the antidiabetic mechanism of ferulic acid, including its inhibitory activity against peroxiredoxin 1, its effect against cellular stress and how it also acted in diabetic neuropathy. Through this research we noticed that ferulic acid is used not only for hyperglycemic control, but also to improve and prevent some complications of diabetes. This demonstrates a wide range of options for studying this promissory substance.

Keywords: Antioxidant. Diabetes. Hypoglycemic. Metabolic Disorder. Phenolic Acid.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2

ADA - Sociedade Americana de Diabetes (do inglês, *American Diabetes Association*)

AF - Ácido Ferúlico

APC - Células Apresentadoras de Antígenos (do inglês, *Antigen-Presenting Cells*)

DM - Diabetes Melitus

DM1 - Diabetes Melitus Tipo 1

DM2 - Diabetes Melitus Tipo 2

DPP4 - Dipeptidil Peptidase-4

HDL - Lipoproteína de Alta Densidade (do inglês, *high density lipoprotein*)

IFN- α - interferon- α

IFN- γ - Interferon-gama

IL-1 β - Interleucina-1 beta

IL-22 - Interleucina-22

NF- κ B - Fator Nuclear- κ B

NOS - Óxido Nítrico Sintase (do inglês, *Nitric Oxide Synthase*)

OMS - Organização Mundial da Saúde

PRDX1 - peroxirredoxina 1

RAS - Renina-Angiotensina

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio (do inglês, *Oxygen-reactive Species*).

RRP - Reconhecimento de Padrões

SDRA síndrome do desconforto respiratório agudo

SDS - Sociedade Brasileira de Diabetes

STZ - Estreptozotocina.

STZ-NA - Estreptozotocina-Nicotinamida

TCO1 - Transportador de Cátions Orgânicos 1

TCO2 - Transportador de Cátions Orgânicos 2

TFN- β - Fator de Necrose tumoral- β (do inglês *Tumor Necrosis Factor*)

TZDs - Tiazolidinedionas

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Inflamação como um fator comum entre DM1 e DM2 que leva à destruição das células β

Figura 2 – Mecanismos implicados no efeito de exacerbação da diabetes no COVID-19

Figura 3 – Potenciais vias metabólicas e inflamatórias entre COVID-19 e diabetes de início recente

Figura 4 – Estrutura química do ácido ferúlico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 DIABETES MELLITUS.....	12
2.1.1 Definição e Epidemiologia	12
2.1.2 Patogênese.....	13
2.1.3 Complicações	17
2.1.4 Tratamentos atuais para diabetes.....	18
2.2 DIABETES COMO UM FATOR DE RISCO PARA COVID-19	21
2.3 ÁCIDO FERÚLICO.....	23
3 OBJETIVO.....	26
3.1 OBJETIVO GERAL	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4 METODOLOGIA.....	27
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	27
4.2 LOCAL DE ESTUDO	27
4.3 COLETA DE DADOS.....	27
4.4 FATORES DE INCLUSÃO	28
4.5 FATORES DE EXCLUSÃO.....	28
4.6 ANÁLISES DE DADOS.....	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	29
5.2 DERIVADOS DO ÁCIDO FERÚLICO APRESENTAM ATIVIDADE INIBITÓRIA CONTRA A PEROXIRRÉDOXINA 1.....	33
5.3 PAPEL DO ÁCIDO FERÚLICO CONTRA ESTRESSE OXIDATIVO	34
5.4 O ÁCIDO FERÚLICO NA MELHORA DA CONDIÇÃO HIPERGLICÊMICA E METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS	36
5.5 ÁCIDO FERÚLICO NA NEUROPATIA DIABÉTICA.....	37
5.6 MODELOS DE ANIMAIS MAIS UTILIZADOS NOS ARTIGOS	37
5.6 ESTREPTOZOTOCINA COMO UM PROTOCOLO EXPERIMENTAL EM POTENCIAL PARA IMPLANTAÇÃO DE DIABETES.....	38
6 CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS.....	41
APÊNDICE A – FICHA DOS ARTIGOS DA AMOSTRA	49
ANEXO A	50

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica na qual o corpo não produz insulina ou não consegue empregar adequadamente a insulina que produz, tendo como principal característica a presença de hiperglicemia. Atualmente é uma das doenças mais comuns e de mais rápido crescimento em todo o mundo. As formas mais comuns de diabetes são diabetes tipo 1 (DM1), onde o sistema imunológico ataca as células beta pancreáticas e como consequência não há a liberação de insulina; e diabetes do tipo 2 (DM2), que ocorre quando o corpo não responde corretamente à insulina que produz ou não produz insulina em quantidade suficiente para controlar a taxa de glicose no sangue (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018)

A Organização Mundial da Saúde (OMS), Sociedade Americana de Diabetes (ADA-do inglês, *American Diabetes Association*) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) também incluem no grupo dessa patologia a diabetes gestacional, que é uma forma de intolerância à glicose que afeta algumas mulheres durante a gravidez; e um grupo de outros tipos de diabetes causados por defeitos genéticos específicos da função das células beta ou ação da insulina, doenças do pâncreas ou drogas ou produtos químicos.

A DM não é uma doença única, mas sim um grupo de condições amplamente categorizadas por um único critério diagnóstico: hiperglicemia, a via final comum das suas desordens metabólicas. Cada vez mais, as evidências sugerem que mesmo a DM2 (o subtipo mais predominante de diabetes) representando 90–95% dos casos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018) é heterogêneo em termos de mecanismos de ação e relações com resultados de saúde (UDLER et al., 2018).

A crescente ocorrência de DM tem tornado as complicações decorrentes dessa desordem um dos mais importantes problemas atuais de saúde pública. Essas complicações variam de acordo com as condições agudas e com o risco de vida, como hipoglicemia grave e cetoacidose; problemas crônicos e debilitantes que prejudicam vários sistemas orgânicos como retinopatia, nefropatia, neuropatia e doença cardiovascular. As estimativas da prevalência de complicações diabéticas são desafiadoras, e não existem padrões internacionalmente acordados para o diagnóstico. No entanto, a grande maioria das pessoas com diabetes experimentará uma ou mais de suas complicações (NICKERSON; DUTTA, 2012).

Atualmente os tratamentos de diabetes consistem basicamente em reposição de insulina, principalmente em pacientes de DM1 e medicamentos orais de diferentes classes como: biguanida, sulfonilureias, meglitinidase e tiazolidinedionas para demais tipos de DM (ASSOCIATION DIABETES AMERICAN, 2014).

A incidência e prevalência da epidemia de diabetes mellitus em todo o mundo está atualmente em níveis recordes. Apesar dos avanços médicos, muitas pessoas ainda sofrem altas taxas de complicações. A busca por novos fármacos e tratamentos para a diabetes mellitus é constante, por isso pesquisas e testes usando substâncias na tentativa de controlar o nível de glicose dos pacientes e as complicações da DM se faz tão necessária. Nesse sentido, o estudo do papel do ácido ferúlico no metabolismo da diabetes vem se tornando interessante, uma vez que este ácido tem demonstrado efeito antidiabético (ZDUŃSKA et al., 2018). Assim a presente revisão pretende trazer os mais recentes resultados do uso do ácido ferúlico no tratamento de DM e seu papel em algumas complicações.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DIABETES MELLITUS

2.1.1 Definição e Epidemiologia

Diabetes mellitus (DM) é uma desordem metabólica que apresenta um quadro de hiperglicemia como resultado de defeitos na secreção de insulina, na própria insulina ou em ambos, onde o aumento da quantidade de glicose no sangue faz com que as células sejam privadas de energia (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2012). Esse quadro pode levar a complicações graves e morte prematura; mas, as pessoas com diabetes podem tomar medidas para controlar a doença e diminuir o risco de complicações.

Os tipos mais comuns de diabetes são a diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Segundo a ADA, OMS E SBD, existem mais duas classes clínicas para DM: a diabetes mellitus gestacional e outros tipos específicos de diabetes (causadas por doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, induzidos por fármacos, agentes químicos e infecções; diabetes neonatal e síndromes diabéticas monogênicas).

A DM continua sendo uma epidemia global e seus números crescem de forma exponencial a cada ano. Até o final de 2019, havia cerca de 463 milhões de adultos no mundo entre 20 e 79 anos portadores dessa condição, isso representa 9,3% da população mundial nessa faixa etária. No ATLAS da Federação Internacional da Diabetes de 2021 esse número saltou para 537 milhões. A região com mais pessoas diagnosticadas são os países do Pacífico Ocidental (China, Mongólia, Japão, Austrália, etc.). Na América do Sul e Central, que possuem atualmente um total de 32 milhões de diabéticos, o Brasil segue como o país com mais indivíduos diagnosticados dessa região. Para o mundo todo as estimativas são de um aumento de 643 milhões até 2030 e 783 milhões até 2045, o que torna a diabetes um assunto preocupante para a saúde pública (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

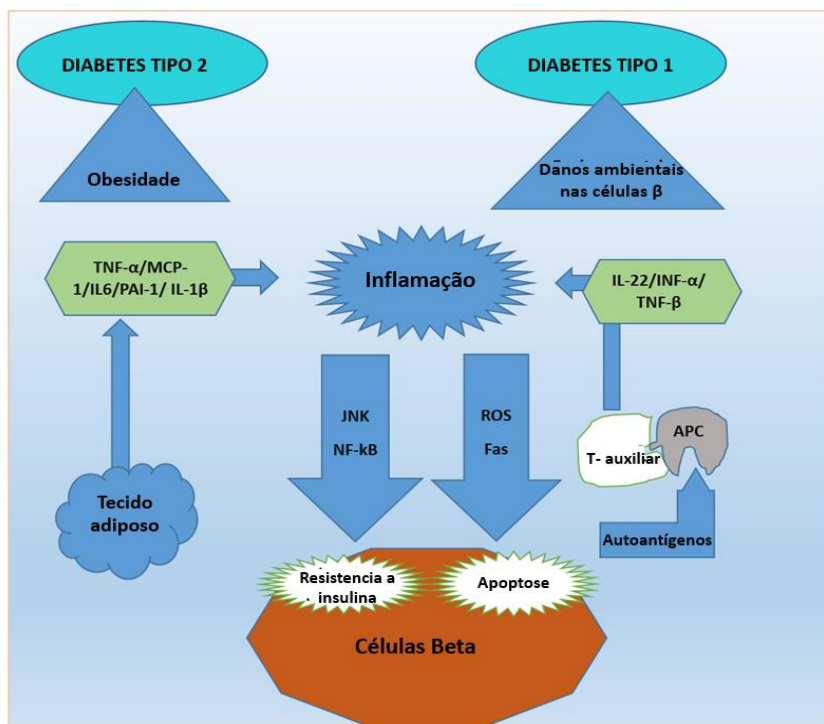
2.1.2 Patogênese

A DM1 representa de 5 a 10% dos casos de diabetes, sendo seu principal fator a destruição celular autoimune das células beta pancreáticas, porém nem sempre é possível identificar a etiologia dessa destruição pancreática. Em alguns indivíduos é possível diagnóstico por testes sorológicos, que sinalizam um processo autoimune nas células, ou por marcadores genéticos. Quando a destruição dessas células é por meio da autoimunidade a patologia recebe a denominação de DM tipo 1A, quando não há confirmação do processo autoimune denomina-se de forma idiopática de DM1 ou tipo 1B. A DM1 tem maior ocorrência em crianças e adolescentes, sendo também possível ter início na fase adulta. Em crianças e adolescentes a sua primeira manifestação pode ser a cetoacidose diabética, ou seja, observamos uma complicação aguda caracterizada por hiperglicemia, hipercetonemia e acidose metabólica (LYRA; CAVALCANTI; SANTOS, 2019).

A possibilidade de desenvolver DM1 está associada à alguns fatores, entre eles a renovação ou dano das células β , evento que leva à liberação de autoantígenos. Assim, os autoantígenos das células β são apresentados pela célula apresentadora de antígeno às células T auxiliares. Em conjunto com o complexo principal de histocompatibilidade, a célula apresentadora de antígenos (APC-do inglês, *Antigen-Presenting Cells*) migrará para o linfonodo pancreático. Autoanticorpos e células T autorreativas serão ativados na presença de APC e serão direcionados contra autoantígenos de células β . Essas células T ativadas reencontram antígenos de células β cognatas e reativam novamente, matando assim as células β (ROEP; PEAKMAN, 2012).

Os macrófagos e células T produzem citocinas, chamadas interleucina-22 (IL-22), interferon- α (IFN- α) e fator de necrose tumoral- β (TNF- β -do inglês, *Tumor Necrosis Factor*), tais eventos levam ao desenvolvimento de DM1 (Figura 1) (YANG, 2008). Eles podem induzir uma resposta inflamatória através da produção de óxido nítrico sintase (NOS-do inglês, *Nitric Oxide Synthase*) que induz a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS-do inglês, *Oxygen-reactive Species*). ROS pode romper as células β e levar à destruição do tecido (CERNEA; DOBREANU, 2013; MOULLÉ et al., 2017).

Figura 1 – A inflamação como um fator comum entre DM1 e DM2 que leva à destruição das células β



Fonte: Adaptado de TAN et al. (2019)

Outro fator importante para a patogênese da DM1 é que a expressão de receptores indutores de apoptose como o Fas, pode ser desencadeada pelas citocinas, eventualmente levando à apoptose de células β mediada por Fas. As células β também são destruídas quando os ligantes de superfície do Fas estão em contato com as células T efectoras. As células T efectoras facilitam a passagem de granzimas (família de serinoproteases envolvidas no processo de morte celular) através da secreção de moléculas de perforina (SHARMA; ALONSO, 2014). Essas granzimas conseguem matar as células β , permitindo a passagem de algumas moléculas, como a de perforina e ativando nucleases nas células. Já o efeito tóxico dos macrófagos está relacionado à ação do ânion superóxido e do peróxido de hidrogênio. Esses macrófagos produzem mediadores solúveis como ROS e citocinas como interleucina-1 beta (IL-1 β) e interferon-gama (IFN- γ) pelo TNF- α e estimulação de lipopolissacarídeos com isso conseguem, eventualmente, contribuir para o dano das células β (CERNEA; DOBREANU, 2013; MOULLÉ et al., 2017).

A imunidade inata e a adaptativa participam do desenvolvimento do DM1. Estudos recentes revelaram o surgimento da microbiota intestinal como peça-chave no desenvolvimento de doenças autoimunes que incluem o DM1. Juntamente com a imunidade inata, a microbiota intestinal atua nos receptores de reconhecimento de padrões (RRP) e coordena a resposta inflamatória inata. O RRP reconhece padrões moleculares associados a patógenos e a indução adicional da resposta imune inata resulta em citocinas pró-inflamatórias que promovem fagocitose, autofagia e atividade de interferons que promovem a morte celular (TAN et al., 2019).

A DM2 não tem uma etiologia claramente estabelecida, embora seja o tipo mais comum, mas pode ocorrer tanto devido a uma deficiência relativa de secreção como a uma resistência insulínica. A maioria dos indivíduos acometidos por essa doença também apresentam sobrepeso ou obesidade, podendo também estar acompanhado de uma deposição elevada de gordura abdominal, tais fatores que por sua vez aumentam a propensão para resistência insulínica (LYRA; CAVALCANTI; SANTOS, 2019).

Inicialmente ocorre um aumento compensatório na secreção de insulina para manter as concentrações normais de glicose. Porém com a evolução da doença, essa produção diminui gradualmente, apresentando primariamente, a hiperglicemia pós-prandial e em seguida a hiperglicemia de jejum, devido à produção de glicose a nível hepático (FRANZ et al., 2018).

Embora o histórico familiar influencie muito na pré-disposição a DM2, o estilo de vida do indivíduo e a dieta são os principais contribuintes. A ingestão de alimentos ricos em carboidratos, mas com baixo teor de fibras, bebidas açucaradas e um estilo de vida sedentário aumentam o risco de um indivíduo para DM2, fazendo com que menos glicose no sangue seja absorvida pelo corpo para ser utilizada na produção de energia devido ao baixo nível de atividade física. Dessa forma, a obesidade é frequentemente associada ao aumento da incidência de diabetes (TAN et al., 2019).

Segundo a Associação Americana de Diabetes os fatores de risco para DM2 incluem fatores genéticos e ambientais, entre eles histórico familiar de diabetes, idade avançada, obesidade, sedentarismo, histórico de diabetes gestacional e pré-diabetes. Outro fator relacionado ao surgimento da DM2 é a sua associação com a diabetes gestacional (tipo de DM desenvolvida durante a gravidez), mulheres que a desenvolvem têm mais chance de desenvolver DM2 (HERATH; HERATH; WICKREMASINGHE, 2017). A adiposidade e uma obesidade de longa duração são

fatores de risco de grande importância para a DM2. No entanto, a DM2 é encontrada também em pessoas que não são obesas, como também muitas pessoas obesas nunca desenvolvem DM2. A obesidade junto com uma predisposição genética pode ser necessária para que o DM2 ocorra (ASSOCIATION AMERICAN DIABETES, 2015).

A atividade da insulina pode variar de acordo com a ingestão de alimentos ricos em carboidratos, quantidade de atividade física e sinais de estresse. Indivíduos obesos contêm mais tecido adiposo, relacionado à maior secreção de hormônios e outras substâncias que podem aumentar a flutuação da sensibilidade à insulina. Os ácidos graxos não esterificados circulantes em pessoas obesas também estão associados à resistência à insulina. Um ambiente de alto teor de ácidos graxos com condições hiperglicêmicas pode levar à redução da expressão do gene da insulina (AMERY; NATTRASS, 2000).

A função prejudicada do transportador de colesterol destrói as células β através do acúmulo de esteróis e inflamação das ilhotas (MONTANE; CADAVEZ; NOVIALS, 2014). Outro fator é que as frações de lipoproteínas e o metabolismo do colesterol contribuem para a falência das células β . A lipoproteína de baixa densidade que sofre oxidação pode diminuir a expressão de pré-insulina em células β isoladas, enquanto a lipoproteína de muito baixa densidade pode induzir a apoptose das células β . Por outro lado, existem evidências experimentais que revelam os efeitos protetores da lipoproteína de alta densidade nas células β . Eles impactam benéficamente na homeostase da glicose, aumentando a função das células β pancreáticas e a eliminação da glicose plasmática (RÖDER et al., 2016).

As moléculas de lipídio interagem com os hormônios incretinas, em específico o GLP-1, regulando negativamente seus receptores e alterando a sinalização de AMPc (pequena molécula de sinalização intracelular), tendo assim um impacto negativo na sinalização das incretinas que promovem a secreção de insulina e a sobrevivência das células β (HOLST, 2013). Outro fator é que os ácidos graxos podem potencializar a toxicidade inflamatória ativando diretamente as vias inflamatórias. Os tecidos adiposos são cruciais na produção de mediadores inflamatórios como TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-1 β e PAI-1. Por exemplo, o TNF- α atua como citocina pró-inflamatória que medeia a resistência à insulina através da distribuição de proteínas do substrato do receptor de insulina aumentando a serinafosforilação em IRS-1. Além disso, o TNF- α inicia as vias de sinalização da quinase c-Jun NH2-terminal (JNK) e do fator nuclear-

κB (NF- κB). Ambas as vias irão então induzir a fosforilação da serina de IRS-1 em Ser 307, causando resistência à insulina (ZAND; MORSHEDZADEH; NAGHASHIAN, 2017).

Em ambos os tipos de diabetes, vários fatores genéticos e ambientais podem influenciar na perda progressiva da massa e/ou função das células β que se manifesta clinicamente como hiperglicemia. Logo após a hiperglicemia, os pacientes com todas as formas de diabetes correm o risco de desenvolver as mesmas complicações crônicas, embora as taxas de progressão possam ser diferentes. A caracterização da fisiopatologia subjacente é desenvolvida com mais precisão na DM1 do que na DM2. A partir de estudos de parentes de primeiro grau de pacientes com DM1, pode-se observar que a presença persistente de dois ou mais autoanticorpos de ilhotas é um ótimo indicador de hiperglicemia clínica e DM. A taxa de progressão vai depender da idade na primeira detecção de autoanticorpos, número de autoanticorpos, especificidade de autoanticorpos e título dos autoanticorpos (ASSOCIATION AMERICAN DIABETES, 2015).

2.1.3 Complicações

Além da hiperglicemia, a diabetes causa diversas complicações afetando quase todos os tecidos, que com o tempo, podem levar a complicações mais graves. Tais complicações podem ser classificadas como microvasculares ou macrovasculares. As complicações microvasculares envolvem danos no sistema nervoso (neuropatia), danos no sistema renal (nefropatia) e danos nos olhos (retinopatia) que a longo prazo pode levar a perda da visão (ASSOCIATION AMERICAN DIABETES, 2014). As complicações macrovasculares incluem doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica. A doença vascular periférica pode levar a hematomas ou lesões que não cicatrizam (DESHPANDE; HARRIS-HAYES; SCHOOTMAN, 2008).

A doença vascular periférica ou doença arterial periférica é causada pelo estreitamento dos vasos sanguíneos responsáveis pelo transporte do sangue para os braços, pernas, estômago e rins. Em pessoas com diabetes, seu risco é aumentado pela idade, duração do diabetes e presença de neuropatia. A doença vascular periférica é caracterizada por 2 tipos de sintomas: claudicação intermitente (dor ou

desconforto intermitente que pode ocorrer durante um exercício ou caminhada, mas cessa com repouso) e dor em repouso (que é causada por isquemia no membro, indicando fluxo sanguíneo inadequado para o membro afetado). Tal complicação é um dos principais fatores de risco para amputação de membros inferiores (KING; JONES; WARTHEN, 2005).

As complicações vasculares são umas das principais causas da diminuição da qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade em pacientes com DM1 e DM2. Um controle glicêmico rigoroso tem demonstrado reduzir o risco desses distúrbios, no entanto um estudo relatou que as complicações microvasculares neuropatia e retinopatia estavam presentes em 50% e 31%, respectivamente, dos pacientes recém-diagnosticados com DM2 mesmo com controle glicêmico rígido (ALI et al., 2013). Uma pesquisa encontrou uma prevalência de 47%, 17% e 14% para retinopatia, nefropatia e doença cardiovascular, respectivamente, em indivíduos com DM1 que passavam por tratamento clínico convencional (FORBES; COOPER, 2013).

Uma outra complicação microvascular envolve o processo inflamatório, índices de inflamação subclínica, como maior quantidade de proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP), estão correlacionados com a prevalência de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica (MAZIDI; TOTH; BANACH, 2018).

As complicações em pacientes diabéticos à nível pancreático envolvem diminuição das células beta, alterações na citoarquitetura das ilhotas e diminuição na distribuição de outras células pancreáticas (SCHOSSLER et al., 2004). Alterações hepáticas também podem estar presente, níveis elevados de gordura no fígado costumam estar relacionados com a presença do diabetes tipo 2 (STEFAN; RODEN, 2019).

2.1.4 Tratamentos atuais para diabetes

O tratamento da DM1 consiste na reposição externa das funções das células β na tentativa de atingir níveis sanguíneos de glicose o mais próximo possível da normalidade. Essa abordagem significa que o sensor de glicose precisa ser substituído e os níveis de insulina precisam imitar os perfis fisiológicos de ação da insulina. Se fazendo assim necessário o tratamento com insulina exógena (MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017).

Pacientes com DM2 compõem a maior parte da população portadora de DM. Atualmente o medicamento mais indicado para o tratamento de DM2 é a metformina, um medicamento biguanida que funciona diminuindo a gliconeogênese no fígado (KLEINBERGER; POLLIN, 2015). Outras classes de medicamentos orais também utilizados incluem sulfonilureias, meglitinidas, tiazolidinedionas, análogos do peptídeo-1 semelhante à glicose (GLP-1) e inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP4) (ASSOCIATION DIABETES AMERICAN, 2018).

A metformina é conhecida como agente redutor dos níveis de glicose e melhorar a sensibilidade à insulina (SALPETER et al., 2008). A ação anti-hiperglicêmica das biguanidas é consequência principalmente da redução da produção de glicose devido à supressão da produção hepática de glicose através de vias AMPK-dependentes (FULLERTON et al., 2013) e aumento da captação de glicose mediada pela insulina no músculo esquelético (PERNICOVA; KORBONITS, 2014).

A metformina é transportada ativamente entre os tecidos, mas não é metabolizada antes da excreção. É absorvida no epitélio intestinal através do transportador de monoaminas da membrana plasmática (PMAT codificado por SLC29A4) e do transportador de cátions orgânicos 3 (OCT3 codificado por SLC22A3). O transportador de cátions orgânicos 1 (TCO1) transporta a metformina através da membrana basolateral do epitélio para a corrente sanguínea, e o TCO1 também é responsável pela captação nos hepatócitos. A metformina é transportada da corrente sanguínea para o epitélio renal através do transportador de cátions orgânicos 2 (TCO2 codificado por SLC22A2). A partir daí, a metformina é excretada na urina através das proteínas multidrogas e de extrusão de toxinas 1 e 2 (MATE1 e MATE2 codificadas por SLC47A1 e SLC47A2) (GRAHAM et al., 2011).

Mas apesar da metformina possuir um notável perfil de segurança como agente sensibilizador da insulina, ela tem uma alta variabilidade de eficácia entre os pacientes, muitas vezes sendo necessário ser complementado com outros agentes (KLEINBERGER; POLLIN, 2015).

Representando os membros da classe de medicamentos das sulfonilureias temos a glibenclamida, cujos benefícios terapêuticos como hipoglicemiantes orais são conhecidos desde a década de 1960 (MARBLE, 1971). Drogas desta classe funcionam através da inibição de Sur1. Pacientes com DM2 se beneficiam do tratamento com glibenclamida através da inibição dos canais K ATP (Sur1–Kir6.2) nas

células das ilhotas β pancreáticas, levando ao aumento da liberação de insulina (ASHCROFT, 1996).

Devido a sua longa história de segurança e eficácia no tratamento do DM2, a glibenclamida forneceu a base sobre a qual novas terapias mono e combinadas diabéticas foram desenvolvidas (FOSTER et al., 2013). Porém, alguns estudos relataram efeitos das variantes genéticas nos genes-alvo e variação nas enzimas responsáveis pelo metabolismo da sulfonilureia, consequentemente afetando a eficácia do medicamento e risco de hipoglicemia em portadores do polimorfismo no gene CYP2C9*3 (KLEINBERGER; POLLIN, 2015; ZHOU et al., 2010).

As meglitinidas são outra classe de secretagogos de insulina que também atuam inibindo o canal K-ATP para induzir a despolarização e a secreção de insulina. No entanto, esses medicamentos atuam em um prazo muito menor do que as sulfonilureias e, consequentemente, conferem menor risco de hipoglicemia. As meglitinidas são rapidamente metabolizadas pelo fígado (MCLEOD, 2004).

As tiazolidinedionas (TZDs) são ativadores de PPAR (receptor ativador do proliferador de peroxissoma) elas atuam melhorando a sensibilidade à insulina e diminuindo a hiperglicemia, além de diminuir os ácidos graxos livres circulantes (YOKOI, 2010). As vendas de rosiglitazona foram suspensas em 2010 pela Agência Europeia de Medicamentos. Em junho de 2011 as Agências de Medicamentos Francesa e Alemã também suspenderam o uso de pioglitazona, devido a preocupações de que os riscos gerais da rosiglitazona e da pioglitazona excedessem seus benefícios. Já a troglitazona, uma droga da classe das TZDs, foi retirada do mercado por causar disfunção hepática e, em alguns pacientes, insuficiência hepática (INZUCCHI; LUPSA, 2022).

2.2 DIABETES COMO UM FATOR DE RISCO PARA COVID-19

Atualmente, o mundo está enfrentando uma pandemia dupla de diabetes e a doença da síndrome respiratória: COVID-19. Diversos artigos publicados em edições recentes de *Diabetes, Obesity and Metabolism* e em outras revistas levantaram preocupações sobre uma relação bidirecional entre essas duas condições de saúde (GENTILE et al., 2020; LI et al., 2020; SATHISH et al., 2021; VAS et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

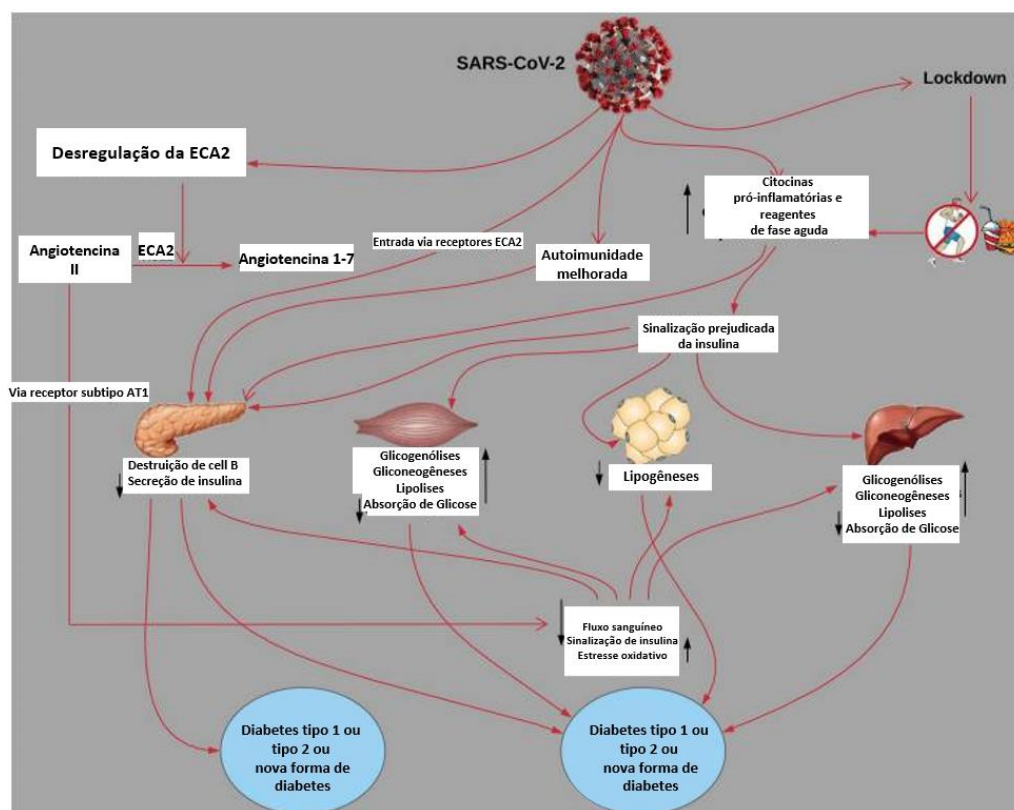
A COVID-19 é uma doença infecciosa causada por um novo tipo de coronavírus, a Síndrome Respiratória Aguda Grave CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2)(ZHU et al., 2020b). A detecção do vírus foi relatada pela primeira vez em Wuhan, China, e desde então se espalhou pelo mundo, emergindo como uma pandemia global (SUNGNAK et al., 2020).

Como os outros coronavírus, o SARS-CoV2 causa principalmente sintomas respiratórios, semelhantes aos da gripe e pneumonia intersticial, que podem progredir rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), exigindo admissão em unidade de terapia intensiva (UTI). Porém, outros órgãos também podem ser afetados, como o coração, o fígado e os rins, e em alguns casos pacientes eventualmente morrem de falência de múltiplos órgãos (WIERSINGA et al., 2020). A infecção por SARS-CoV-2 afeta várias vias fisiopatológicas, durante o curso da doença, eventualmente levando a complicações tardias (KAZAKOU et al., 2022)

Vários mecanismos foram indicados na tentativa de explicar o efeito de exacerbação do diabetes na COVID-19 (Figura 2). Esses eventos envolvem os mecanismos diretamente relacionados à hiperglicemia e aos desequilíbrios associados as vias envolvidas na entrada do vírus na célula, como também na resposta imune e inflamatória (PUGLIESE et al., 2020).

O controle glicêmico deficiente como um fator de risco para progressão da doença ainda é uma questão de debate. Uma pesquisa multicêntrica na província de Hubei, na China, mostrou que os pacientes com níveis de glicose no sangue bem controlados tinham taxas mais baixas de morte, síndrome da dificuldade respiratória aguda e outras complicações, em comparação com indivíduos com níveis de glicose no sangue descontrolados (ZHU et al., 2020a).

Figura 3 – Potenciais vias metabólicas e inflamatórias entre COVID-19 e diabetes de início recente



Fonte: Adaptado de SATHISH et al. (2021)

O SARS-CoV-2 usa a ECA2 como seu receptor para entrar nas células humanas (HOFFMANN et al., 2020). A ECA2 é amplamente expressa em órgãos e tecidos metabólicos, incluindo as células β pancreáticas (TIKELLIS et al., 2004). Um estudo recente mostrou que as células β pancreáticas são permissivas ao SARS-CoV-2 e um estudo de necrópsia em três pacientes falecidos com COVID-19 na China encontrou degeneração de algumas células das ilhotas no pâncreas (YANG et al., 2020). É crucial estabelecer uma compreensão completa da correlação e os riscos entre a diabetes e a COVID-19 para que assim se chegue aos cuidados clínicos necessários.

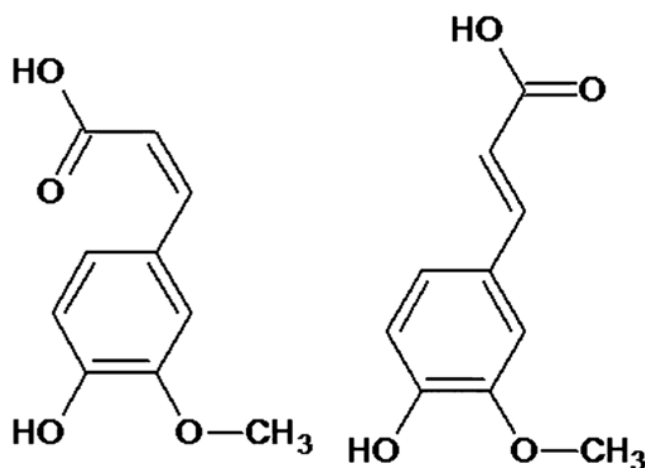
2.3 ÁCIDO FERÚLICO

Ácido ferúlico ([E] -3- [4-hidroxi-3-metoxifenil] prop-2-ácido enóico) que possui estruturas cis e trans (Figura 4) pertence ao grupo dos ácidos fenólicos (MATTILA; KUMPULAINEN, 2002). Os ácidos fenólicos são metabólitos secundários de

estruturas químicas e propriedades biológicas variadas. Em estrutura química, eles podem ser divididos em derivados de ácido cinâmico e benzoico, sendo o ácido ferúlico o derivado mais comum do ácido cinâmico (BEZERRA et al., 2017).

O ácido ferúlico (AF), como os ácidos fenólicos, são amplamente distribuídos no reino vegetal, especialmente nas famílias Ranunculaceae e Gramineae, como Angélica (*Polianthes tuberosa*) (WANG, 2012), *Ligusticum chuanxiong*, *Actaea racemosa*, *Rhizoma spargani* e raiz-de-junco, etc. AF é frequentemente reticulado com lignina e polissacarídeo para formar parte da parede celular das plantas, mas seu estado livre é raro (LI et al., 2021).

Figura 4 – Estrutura Química cis/trans do Ácido Ferúlico



Normalmente AF é encontrado em grãos inteiros, vegetais como espinafre, salsa, uvas, ruibarbo e sementes de cereais como trigo, aveia, centeio e cevada). A atividade antioxidante é uma das principais funções dos ácidos fenólicos, dependendo sobretudo do número de grupos hidroxila e metoxila ligados ao anel fenílico (AGUILAR-HERNÁNDEZ et al., 2017; BEZERRA et al., 2017).

O AF é uma substância bioativa com múltiplas funções. Não só um antioxidante, mas também se comporta como um fator anti-inflamatório, ou seja, ao remover o excesso de espécies reativas de oxigênio, ou remover diretamente os radicais livres e enzimas produtoras dessas espécies reativas de oxigênio (ZDUŇSKA et al., 2018), gera uma resistência ao dano oxidativo e reduzindo a reação inflamatória. Tem um certo efeito protetor sobre doenças renais (ALAM; SERNIA; BROWN, 2013; CHOWDHURY et al., 2019) e cardiovasculares (NETO-NEVES et al., 2021). Ainda, o

AF pode inibir a agregação plaquetária e a liberação de substâncias semelhantes ao tromboxano para resistir à trombose (SHUAI; YUE, 2018), inibir a síntese de colesterol no fígado para reduzir os lipídios do sangue (BUMRUNGPET et al., 2018), e pode ser usado para prevenir doença cardíaca coronária (CHAIKIJURAJAI; TANG, 2020).

Em função dessa propriedade antioxidante, o ácido ferúlico pode ser encontrado ou adicionado a suplementos dietéticos, bebidas e cremes cosméticos. Sendo considerado um antioxidante superior, é facilmente absorvido pelo organismo e mantém-se no sangue por um tempo maior que outros antioxidantes. Suas vantagens o fazem ser muito utilizado em alimentos e como restauradores da nutrição (TEE-NGAM et al., 2013).

Outras propriedades do AF também vêm sendo investigadas, um estudo mostrou que o óleo de farelo de arroz, fonte de ácido ferúlico, pode melhorar os fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes hiperlipidêmicos (ZAVOSHY; NOROOZI; JAHANIHASHEMI, 2012). Além disso, a suplementação de AF melhora os perfis lipídicos, o estresse oxidativo e o estado inflamatório em indivíduos hiperlipidêmicos (BUMRUNGPET et al., 2018).

No que diz respeito a DM, estudos com ratos, demonstraram que as propriedades antioxidantes do AF podem ser benéficas, tendo em vista que o mesmo foi capaz de aliviar o estresse oxidativo e reduzir os níveis de glicose no sangue dos animais, além de conseguir reverter danos em seus órgãos e prevenir complicações adicionais (BALASUBASHINI et al., 2004; TEE-NGAM et al., 2013).

Produtos naturais e seus derivados sempre foram foco de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos e a pesquisa farmacológica moderna sobre o ácido ferúlico vem provando sua ampla aplicação, ressaltando que suas importantes propriedades farmacológicas foram demonstradas em diferentes doenças tratadas com ele (LI et al., 2021).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma revisão bibliográfica, do tipo integrativa, sobre o uso do ácido ferúlico como uma substância antidiabética em modelos experimentais

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma pesquisa nas publicações científicas sobre o uso do ácido ferúlico na diabetes;
- Categorizar as publicações, discutir os estudos e conceitos mais encontrados e novos conhecimentos publicados acerca do potencial antidiabético do ácido ferúlico;
- Sintetizar as informações evidenciadas nos artigos selecionados.
- Escolher um protocolo experimental de diabetes em potencial para implantação em laboratório.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa. A revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos (SOUZA *et al.*, 2010). Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão aqui apresentada seguiu as seguintes etapas de acordo com Pompeo, Ross e Galvão, (2009):

- I. Identificação do tema da revisão
- II. Realização de uma busca na literatura considerando os critérios de inclusão
- III. Categorização dos estudos encontrados para coleta de informações chaves de cada publicação.
- IV. Síntese das informações evidenciadas nos artigos selecionados.

4.2 LOCAL DE ESTUDO

As bases de dados que serão utilizadas foram os portais: SCIELO - Scientific Eletronic Library on-line, PubMed, e BVS - Biblioteca Virtual em Saúde nos últimos 5 anos (2016 – 2021). A busca foi realizada no período de dezembro de 2021 à fevereiro de 2022.

4.3 COLETA DE DADOS

Para coleta de dados, foram utilizados os seguintes descritores: “*diabetes AND ferulic acid*” e para artigos em português e espanhol: “diabetes AND ácido ferúlico”. Após essa busca, foi feita uma leitura flutuante dos títulos e resumos dos artigos e aplicados os fatores de inclusão e exclusão, para assim analisar quais iriam compor ou não a amostra.

4.4 FATORES DE INCLUSÃO

- Artigos publicados em português, inglês e espanhol;
- Artigos na íntegra que retratem o uso do ácido ferúlico como um potencial antidiabético;
- Artigos de modelo experimental com ratos

4.5 FATORES DE EXCLUSÃO

- Artigos que não avaliassem atividade hipoglicemiante da substância
- Artigos de pesquisa publicados e indexados nos referidos bancos de dados fora do período de 2016 a 2021.

4.6 ANÁLISES DE DADOS

Os artigos selecionados para compor a amostra foram organizados em um quadro com as seguintes informações: título, métodos gerais, resultados/conclusão, periódico e autor/ano de publicação. Após a categorização dos artigos, foi realizado uma análise e colhidas as informações chaves e em seguida mais detalhada em diferentes tópicos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Na busca inicial, os sites retornaram uma quantidade de 223 artigos, conforme Tabela 1, depois de feito uma leitura de títulos a quantidade de artigos na pesquisa diminuiu para um total de 55 artigos (Tabela 2), pois as bases de dados retornavam algumas pesquisas relatando apenas diabetes ou ácido ferúlico. A pesquisa não retornou artigos com os descritores em português/espanhol. Todos os artigos estavam em inglês, o que se pode justificar por ser considerado um idioma universal e pelo fato da maioria das revistas de grande impacto serem de países de língua inglesa. Não houve resultados no portal Scielo.

Tabela 1 – artigos encontrados na busca

	Pubmed	BVS	SciELO
diabetes AND ferulic acid	122	101	0
diabetes AND ácido ferúlico	0	0	0

Tabela 2 – artigos dentro da temática da busca

	Pubmed	BVS
diabetes AND ferulic acid	18	37

Após a leitura foram selecionadas para compor a amostra as pesquisas que fossem de modelo experimental com ratos e avaliassem o efeito hipoglicemiante do ácido ferúlico (quadro 1), resultando em um total de 6 artigos, cujos títulos estão detalhados no APÊNDICE A. Todos eram de revistas internacionais e com fator de impacto variando de 2.8 a 6.023.

Quadro 1 – artigos da amostra

Título	Autor/ano de publicação	Modelo e tratamento	Resultados gerais	Periódico
---------------	--------------------------------	----------------------------	--------------------------	------------------

1. A Series of Ferulic Acid Amides Reveals Unexpected Peroxiredoxin 1 Inhibitory Activity with in vivo Antidiabetic and Hypolipidemic Effects	YASMIN et al., 2021	Ratos <i>Sprague-Dawley</i> diabéticos induzidos por Estreptozotocina-Nicotinamida e tratados com derivados de ácido ferúlico na dose de 36mg/kg durante 15 dias.	Melhoraram a hiperglicemia e a hiperlipidemia, preservaram a aparência histológica normal do fígado e recuperaram a integridade estrutural das células β e tecidos das ilhotas pancreáticas.	<i>Chemistry Europe</i>
2. Deciphering the role of ferulic acid against streptozotocin-induced cellular stress in the cardiac tissue of diabetic rats	CHOWDHURY et al., 2016	Ratos <i>Wistar</i> com diabetes induzida por streptozotocina, tratados com ácido ferúlico (na dose de 50 mg kg ⁻¹ peso corporal, por via oral por oito semanas).	O tratamento aumentou a translocação de GLUT-4 para a membrana cardíaca por fosforilação aumentada de PI3Kinase, AKT e inativação de GSK-3 β , e reduziu os níveis de glicose no sangue, alterando assim a condição hiperglicêmica no tecido cardíaco de ratos diabéticos. O ácido ferúlico também corrigiu a apoptose mediada pelo estresse oxidativo, melhorou o peso corporal, peroxidação e perfis lipídicos. Além de conseguir regular o padrão de	<i>Food and Chemical Toxicology</i>

			irradiação das fibras musculares cardíacas prejudicadas pela diabetes.	
3. <i>In-vivo</i> sustained release of nanoencapsulated ferulic acid and its impact in induced diabetes	PANWAR et al., 2018	Nanopartículas de quitosana encapsuladas em ácido ferúlico (FANPs) foram usadas em tratamento usando ratos albinos Wistar com diabetes induzida por estreptozotocina. Diferentes formulações de teste viz. fármaco de referência, AF nativo e FANPs foram administrados por via oral após a indução do diabetes (dia 3) em um tratamento de 14 dias, uma vez ao dia, preferencialmente nos mesmos horários.	O tratamento causou um aumento no peso corporal, diminuição no nível de glicose no sangue, juntamente com um efeito regulador no perfil lipídico do sangue de ratos diabéticos. Aumentou a retenção de insulina em pH gástrico alto e melhorou o transporte e utilização da glicose.	<i>Materials Science and Engineering</i>
4. Ameliorative role of ferulic acid against diabetes associated oxidative stress	GHOSH et al., 2018	Ratos <i>Wistar</i> machos com diabetes induzida por estreptozotocina, tratados com ácido	O ácido ferúlico demonstrou fornecer proteção contra a esplenotoxicidade mediada pelo	<i>Food and Chemical Toxicology</i>

induced spleen damage.		ferúlico na dose de 50 mg kg ⁻¹ peso corporal, por via oral por oito semanas.	estresse oxidativo induzida por hiperglicemia, regulando o nível de insulina no plasma, o nível de glicose no sangue, o equilíbrio redox intracelular e atenuando a inflamação e a via intrínseca de apoptose dependente de mitocôndrias	
5. Beneficial effects of ferulic acid alone and in combination with insulin in streptozotocin induced diabetic neuropathy in Sprague Dawley rats	DHALIWAL et al., 2020	Estreptozotocina (55 mg/kg) foi injetado em ratos <i>Sprague-Dawley</i> adultos para induzir diabetes. Ratos diabéticos foram tratados com ácido ferúlico (25, 50 e 100 mg/kg, po), insulina (10 UI/kg, sc) e a combinação de FA (100 mg/kg, po.) com insulina (10 UI/kg, sc) por quatro semanas.	O ácido ferúlico diminuiu o índice glicêmico dos animais, atenuou a alteração induzida por STZ em parâmetros metabólicos, limiar nociceptivo, velocidade de condução nervosa motora. Além disso, o AF aumentou as defesas antioxidantes e suprimiu o estresse oxidativo, mediadores pró-inflamatórios e marcadores apoptóticos. Os ratos diabéticos tratados com a combinação de	<i>Life Sciences</i>

			insulina-FA (100 mg/kg) também demonstraram efeitos benéficos mais pronunciados em comparação com qualquer agente sozinho.	
6. Ferulic Acid Protects Hyperglycemia-Induced Kidney Damage by Regulating Oxidative Insult, Inflammation and Autophagy	CHOWDHURY et al., 2019	Ratos <i>Wistar</i> machos receberam injeção intraperitoneal de estreptozotocina (50 mg kg ⁻¹ peso corporal) para induzir diabetes e tratados com ácido ferúlico (50 mg kg ⁻¹ peso corporal, por via oral durante ante 8 semanas).	O estudo confirmou que o ácido ferúlico possui propriedades hipoglicemiantes, antioxidantes, anti-inflamatórios. O mesmo pôde melhorar marcadamente a lesão renal, apoptose das células renais, inflamação e autofagia defeituosa nos rins.	<i>Frontiers in Pharmacology</i>

5.2 DERIVADOS DO ÁCIDO FERÚLICO APRESENTAM ATIVIDADE INIBITÓRIA CONTRA A PEROXIRREDOXINA 1

Novas amidas de ácido ferúlico (VIe e VI f) foram projetadas e sintetizadas para ter seu efeito antidiabético testado em um dos artigos da amostra (nº1). Os pesquisadores utilizaram uma abordagem proteômica para desvendar os alvos moleculares e conseguiram identificar a peroxirredoxina 1 (PRDX1) como um alvo de ligação direta dos derivados de ácido ferúlico. A PRDX1 é uma proteína com atividade antioxidante e chaperona, ela tem sido associada ao desenvolvimento de DM2, devido a sua capacidade de induzir resistência hepática à insulina. VIe e VI f ligaram-se à PRDX1 e induziram uma inibição dependente da dose. VIe e VI f conseguiram

melhorar significativamente a hiperglicemia e a hiperlipidemia em ratos diabéticos (Figura 5) induzidos por estreptozotocina-nicotinamida (STZ-NA). Ratos diabéticos foram tratados oralmente com os compostos de teste a uma dose de 36 mg/kg de peso corporal por um período de 15 dias (YASMIN et al., 2021).

Esses compostos derivados do ácido ferúlico reduziram significativamente os níveis de glicose no sangue em ratos diabéticos, reduziram os níveis de ureia, ácido úrico e creatinina quando comparados com ratos controle diabéticos, indicando seu papel renoprotetor na prevenção da nefropatia diabética. Os níveis de TC (Colesterol Total -do inglês, *Total Cholesterol*), TG (Triglicerídeos), LDL-C (Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low Density Lipoproteins*) e VLDL-C (Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade-do inglês, *Very Low-Density Lipoproteins*) também foram reduzidos significativamente e aumentaram o nível benéfico de HDL-C (Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês *High Density Lipoproteins*), sugerindo uma melhora da sensibilidade à insulina no tecido adiposo dos ratos tratados com Vle e Vlf e indicando benefícios para a prevenção de complicações diabéticas, como doenças coronárias e aterosclerose na condição diabética. Os resultados indicaram também que o tratamento pôde reparar a lesão das ilhotas e recuperar a integridade estrutural das células e tecidos das ilhotas pancreáticas. (YASMIN et al., 2021).

Acerca das funções de PRDX1 outro estudo relatou que tanto PRDX1 como outros membros da família PRDX tinham seus níveis plasmáticos maiores em portadores de DM2, indicando o envolvimento dessas proteínas na diabetes mellitus. Como a inflamação e estresse intracelular também estão associados ao desenvolvimento diabetes, outra relação com a PRDX1 é que estas aumentam a expressão de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo sua participação na regulação da inflamação crônica e a resultante resistência à insulina (EL ETER; AL-MASRI, 2015; MASRI et al., 2014).

5.3 PAPEL DO ÁCIDO FERÚLICO CONTRA ESTRESSE OXIDATIVO

Tanto na DM1 quanto na DM2, a hiperglicemia está associada ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio nas mitocôndrias e a hiperglicemia sustentada agrava a produção de espécies reativas de oxigênio e acelera ainda mais o estresse celular. Baseado nisso, pesquisadores

testaram os possíveis efeitos do ácido ferúlico nessas complicações e seu efeito hipoglicemiante (**nº2**). O tratamento com a substância conseguiu diminuir o nível de glicose no sangue dos animais, restaurou os níveis de creatina quinase (CK), lactato desidrogenase e perfil lipídico. Além disso, melhorou o dano no tecido cardíaco dos animais diabéticos, ativou PI3K, Akt e GSK-3 β cardíacos e melhorou a translocação de GLUT4 para a membrana cardíaca em animais diabéticos, alterando assim a condição hiperglicêmica neste tecido. O tratamento com ácido ferúlico também melhorou as alterações fisiopatológicas, protegendo as células da apoptose induzida pelo retículo endoplasmático e aproximando as células do seu estado fisiológico (CHOWDHURY et al., 2016).

Ao analisar os efeitos do ácido ferúlico na neuropatia diabética, pesquisadores de outro estudo da amostra (**nº5**) também perceberam seu efeito no estresse oxidativo em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ). Através de biomarcadores de estresse oxidativo (LPO, PCO, GHS, SOD, Catalase, GPx), seus resultados mostraram que o uso do ácido ferúlico em combinação com insulina demonstraram redução mais pronunciada nos níveis dos danos oxidativos do que quando tratados somente com insulina (DHALIWAL et al., 2020).

O ácido ferúlico já vinha há um tempo demonstrado seus efeitos no controle glicêmico e perfil lipídico (PRABHAKAR et al., 2013). Outros estudos também mostram o estresse oxidativo como um grande mediador subjacente às complicações diabéticas (GIACCO; BROWNLEE, 2010; PITOCCO et al., 2013). Os efeitos do ácido ferúlico no estresse oxidativo também já haviam sido avaliados por ROY et al. (2013), onde seus dados mostraram o tratamento com a substância em animais diabéticos conseguiu uma redução significativa na atividade de apoptose usando marcação terminal de *nick* dUTP terminal e expressão reduzida de TGF- β 1 e IL-1 β na célula β pancreática dos ratos. Seus resultados sugeriram que o ácido ferúlico atua como agente protetor em ratos diabéticos, alterando o estresse oxidativo, a expressão de citocinas pró-inflamatórias e a apoptose.

5.4 O ÁCIDO FERÚLICO NA MELHORA DA CONDIÇÃO HIPERGLICÊMICA E METABOLISMO DE LIPOPROTEINAS

Em todos os artigos da amostra os experimentos com ácido ferúlico avaliaram a atividade hipoglicemiante e seus efeitos no perfil lipídico. No artigo (nº3) especificamente, PANWAR et al., (2018) utilizaram a estreptozotocina para induzir a diabetes nos ratos e como tratamento usaram AF e nanopartículas de quitosana encapsuladas em AF. Tanto os animais tratados com AF como os animais tratados com AF nanoencapsulado exibiram uma redução significativa da glicose no sangue. Um melhor resultado foi observado no tratamento com AF nanoencapsulado, sugerindo seu papel principalmente na regulação da insulina ou exercendo um efeito semelhante à insulina nos tecidos periféricos. Efeito esse que pode ter se dado devido a uma promoção do mecanismo de captação de glicose ou pela absorção de glicose nos músculos e tecidos adiposos através da ativação das células β restantes.

Os autores também avaliaram o perfil lipídico em diferentes grupos de animais, como mostra na Figura 8. A insulina é necessária para a remoção mediada por receptor de LDL e TG, ambos presentes em maiores quantidades no grupo controle de ratos diabéticos (Grupo II) em comparação ao grupo controle. Os animais tratados com AF e AF encapsulado exibiram baixos níveis de TC, LDL e TG. Resultados mais expressivos foram observados no tratamento com AF encapsulado, devido à esse tipo de tratamento proporcionar uma liberação lenta e controlada da substância em concentração semelhante à forma livre (PANWAR et al., 2018).

Os efeitos de melhora no perfil lipídico foram evidenciados também em pesquisas anteriores. Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo identificou que com a suplementação de ácido ferúlico houve uma melhora significativa no perfil lipídico, estresse oxidativo e estado inflamatório na hiperlipidemia dos indivíduos durante o tratamento (BUMRUNGPET et al., 2018). Como também alivia a peroxidação lipídica em ratos diabéticos (BALASUBASHINI et al., 2004). Reduziu também significativamente a glicose no sangue e perfil lipídico em animais diabéticos em estudo comparado à hipoglicemiantes de uso comercial (PRABHAKAR et al., 2013).

5.5 ÁCIDO FERÚLICO NA NEUROPATIA DIABÉTICA

O artigo (nº5) da amostra avaliou em seus estudos os efeitos protetores do AF contra a neuropatia diabética induzida por STZ isoladamente ou em combinação com insulina. Para os experimentos, utilizaram alguns testes de dor neuropática na região plantar da pata traseira dos ratos: hiperalgesia mecânica, hiperalgesia térmica, alodinia mecânica e alodinia fria e também avaliaram velocidade de condução nervosa motora dos animais. Após o tratamento foi notado um aumento significativo na latência de retirada da pata dos ratos diabéticos, a combinação do AF e insulina também restaurou a alteração no limiar nociceptivo mecânico. O AF conseguiu diminuir a alteração induzida por STZ em parâmetros metabólicos, o limiar nociceptivo e a velocidade de condução nervosa motora. Os autores também constataram uma diminuição nos níveis de FCN (Fator de Crescimento Neuronal) e atividade de $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$. Os ratos diabéticos tratados com a combinação de insulina-AF demonstraram melhores resultados quando comparados a outro agente sozinho (DHALI WAL et al., 2020).

Além desses efeitos, o tratamento com AF utilizado no estudo também confirmou seu potencial como antioxidante, aumentando as defesas antioxidantes e suprimindo o estresse oxidativo, mediadores pró-inflamatórios e marcadores apoptóticos (DHALI WAL et al., 2020). As propriedades do AF no dano oxidativo vêm sendo bastante estudadas nos últimos anos, demonstrando resultados satisfatórios e confirmando seus efeitos (KASSAB et al., 2020; MAHMOUD et al., 2020). O potencial neuroinflamatório do AF foi avaliado em um outro estudo recente também com resultados positivos, demonstrando o efeito neuroprotetor da substância (BAO et al., 2019).

5.6 MODELOS DE ANIMAIS MAIS UTILIZADOS NOS ARTIGOS

Modelos de experimentação animal são muito utilizados em pesquisas e têm contribuído para a compreensão de muitos aspectos referentes às doenças e às interações com diversas substâncias. Entre os animais mais utilizados nos artigos da amostra estava o rato *Wistar*. Um animal de laboratório que é a forma domesticada

da espécie *Rattus norvegicus*, pertencente à ordem Rodentia e a família Muridae. Considerado um animal dócil e de hábitos noturnos, esses ratos são utilizados em estudos de modelo experimental por serem uma espécie com fácil manipulação, além de serem animais muito inteligentes e por conseguirem demonstrar similaridade de traços comportamentais (GOZZER et al., 2018). Nos artigos da nossa amostra, essa espécie foi utilizada em quatro pesquisas, as quais foi induzido um estado de diabetes com injeções de STZ e a partir disso, tiveram os efeitos do AF analisados conforme objetivos do estudo.

Outra espécie de animais presente na amostra é o rato *Sprague Dawley*. Esses animais pertencem a uma raça multiuso de rato albino, usada extensivamente em pesquisas médicas. A sua principal vantagem é sua tranquilidade e facilidade de manuseio. Normalmente têm uma proporção maior de cauda para o comprimento do corpo em comparação com ratos *Wistar*. Ratos *Sprague Dawley* também já foram utilizados em modelo experimental para avaliação de diabetes, assim como outras doenças metabólicas, em outros estudos (GAO et al., 2014; PHYSIOLOGY et al., 2013; XULU et al., 2021), demonstrando que os testes com essa espécie possuem benefícios suficientes para sustentar seu uso.

5.6 ESTREPTOZOTOCINA COMO UM PROTOCOLO EXPERIMENTAL EM POTENCIAL PARA IMPLANTAÇÃO DE DIABETES

Durante a análise também percebemos que o método indutor da diabetes mais utilizado foi a estreptozotocina (STZ), um composto diabetogênico de ocorrência natural, produzido pelas bactérias do solo *Streptomyces achromogenes* (ELEAZU et al., 2013). Várias espécies animais, incluindo o camundongo, rato e macaco, são sensíveis aos seus efeitos citotóxicos das células β pancreáticas. Atualmente, STZ é mais frequentemente usado para induzir diabetes em ratos e camundongos (FURMAN, 2021).

A STZ é um análogo tóxico da glicose que se acumula preferencialmente nas células beta pancreáticas através do transportador de glicose GLUT2. Após sua captação nas células beta, ela se divide em duas porções: glicose e metilnitrosourea. Devido a suas propriedades alquilantes, a metilnitrosourea modifica macromoléculas

biológicas, fragmenta o DNA e destrói as células beta, causando um estado de diabetes (LENZEN, 2008).

Outros estudos, além dos escolhidos na nossa amostra, também confirmaram o sucesso do uso da STZ como um método eficaz e seguro para induzir diabetes (ABDELRAHMAN et al., 2020; BEHL; VELPANDIAN; KOTWANI, 2021; MALIK et al., 2017). Por isso, concluímos que a escolha como o melhor protocolo experimental de diabetes para implantação em laboratório seria a injeção de STZ, seguindo o procedimento de injeção da substância na dose de 40 mg/kg após dissolução em tampão citrato (0,1 M, pH 6,5), com avaliação da diabetes medida por glicosímetro convencional 7 dias após a indução da diabetes. Ratos com glicemia de 300 mg/dL ou mais poderão ser considerados diabéticos.

6 CONCLUSÃO

A Diabetes Mellitus se tornou, de fato uma doença epidêmica e de difícil controle. Por isso a importância na busca de novos e seguros tratamentos. Com o presente estudo, observamos que o ácido ferúlico, antes já conhecido por sua propriedade antioxidante, vem ao longo dos anos mostrando seu potencial terapêutico para o tratamento de diabetes.

O AF melhorou a hiperglicemia, a hiperlipidemia e recuperou a integridade estrutural das células β e tecidos das ilhotas pancreáticas. O tratamento também conseguia melhorar o peso dos animais e nível de glicose no sangue. Outro ponto é que o AF se mostrou eficiente também em uso combinado com outro hipoglicemiante.

Pudemos identificar através dos estudos da amostra algumas possíveis vias pela qual o AF age como antidiabético. Entre elas está o fato de a substância ter conseguido aumentar a translocação de GLUT-4, melhorado o estresse oxidativo (um conhecido mediador subjacente às complicações diabéticas), além de agir positivamente no equilíbrio redox intracelular e prevenir a morte celular apoptótica de células β pancreáticas.

Através desta pesquisa notamos também que o AF é utilizado não só para controle hiperglicêmico, mas também para melhorar e prevenir algumas complicações da diabetes. Isso demonstra um grande leque de opções para estudos dessa substância promissora. No entanto, ainda se faz necessário um melhor esclarecimento de seus mecanismos moleculares e mais pesquisas à nível clínico, e assim, poderemos ter um novo e seguro tratamento para essa doença.

REFERÊNCIAS

- ABDELRAHMAN, A. M. et al. Effect of levosimendan, an inodilator, on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. **European journal of pharmacology**, v. 873, 15 abr. 2020.
- AGUILAR-HERNÁNDEZ, I. et al. Surface enhanced Raman spectroscopy of phenolic antioxidants: A systematic evaluation of ferulic acid, p-coumaric acid, caffeic acid and sinapic acid. **Vibrational Spectroscopy**, v. 89, p. 113–122, 1 mar. 2017.
- ALAM, M. A.; SERNIA, C.; BROWN, L. Ferulic acid improves cardiovascular and kidney structure and function in hypertensive rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 61, n. 3, p. 240–249, mar. 2013.
- ALI, A. et al. Prevalence of microvascular complications in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. **Pakistan journal of medical sciences**, v. 29, n. 4, p. 899–902, 2013.
- AMERY, C. M.; NATTRASS, M. Fatty acids and insulin secretion. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 2, n. 4, p. 213–221, 2000.
- ASHCROFT, F. M. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas. **Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme**, v. 28, n. 9, p. 456–463, 1996.
- ASSOCIATION, A. D. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. **Diabetes Care**, v. 37, n. Supplement_1, p. S14–S80, 1 jan. 2014.
- ASSOCIATION, A. D. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. Supplement_1, p. S13–S27, 1 jan. 2018.
- ASSOCIATION AMERICAN DIABETES. Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. Supplement 1, p. S8–S16, 1 jan. 2015.
- BALASUBASHINI, M. S. et al. Ferulic acid alleviates lipid peroxidation in diabetic rats. **Phytotherapy Research**, v. 18, n. 4, p. 310–314, 1 abr. 2004.
- BAO, Y. et al. Ferulic acid attenuates oxidative DNA damage and inflammatory responses in microglia induced by benzo(a)pyrene. **International Immunopharmacology**, v. 77, p. 105980, 1 dez. 2019.
- BEHL, T.; VELPANDIAN, T.; KOTWANI, A. Terminalia catappa Fruit Extract Reverses Streptozotocin-Induced Diabetic Retinopathy in Rats. **Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets**, v. 21, n. 6, p. 1053–1065, 30 out. 2021.
- BEZERRA, G. S. N. et al. Compatibility study between ferulic acid and excipients used in cosmetic formulations by TG/DTG, DSC and FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 127, n. 2, p. 1683–1691, 1 fev. 2017.
- BUMRUNGPART, A. et al. Ferulic Acid Supplementation Improves Lipid Profiles,

Oxidative Stress, and Inflammatory Status in Hyperlipidemic Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Nutrients**, v. 10, n. 6, 2 jun. 2018.

CERNEA, S.; DOBREANU, M. Diabetes and beta cell function: From mechanisms to evaluation and clinical implications. **Biochemia Medica**, v. 23, n. 3, p. 266–280, 2013.

CHAIKIJURAJAI, T.; TANG, W. H. W. Myeloperoxidase: a potential therapeutic target for coronary artery disease. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1762177>, v. 24, n. 7, p. 695–705, 2 jul. 2020.

CHOWDHURY, S. et al. Deciphering the role of ferulic acid against streptozotocin-induced cellular stress in the cardiac tissue of diabetic rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 97, p. 187–198, 1 nov. 2016.

CHOWDHURY, S. et al. Ferulic Acid Protects Hyperglycemia-Induced Kidney Damage by Regulating Oxidative Insult, Inflammation and Autophagy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. FEB, 2019.

DESHPANDE, A. D.; HARRIS-HAYES, M.; SCHOOTMAN, M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. **Physical Therapy**, v. 88, n. 11, p. 1254, nov. 2008.

DHALIWAL, J. et al. Beneficial effects of ferulic acid alone and in combination with insulin in streptozotocin induced diabetic neuropathy in Sprague Dawley rats. **Life Sciences**, v. 255, p. 117856, 15 ago. 2020.

DRUCKER, D. J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 3, p. 457–469, 2021.

EL ETER, E.; AL-MASRI, A. A. Peroxiredoxin isoforms are associated with cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v. 48, n. 5, p. 465–469, 2015.

ELEAZU, C. O. et al. **Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans** *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* BioMed Central Ltd., , 23 dez. 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3933000/?report=abstract>. Acesso em: 25 jun. 2020

FORBES, J. M.; COOPER, M. E. Mechanisms of diabetic complications. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 1, p. 137–188, 1 jan. 2013.

FOSTER, P. D. et al. Trends in selection and timing of first-line pharmacotherapy in older patients with type 2 diabetes diagnosed between 1994 and 2006. **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, v. 30, n. 10, p. 1209–1213, out. 2013.

FRANZ, M. J. et al. Medical Nutrition Therapy for Diabetes Mellitus. In: **Medical Nutricional Terapia**. [s.l: s.n.].

FULLERTON, M. D. et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. **Nature medicine**, v. 19, n. 12, p. 1649–1654, dez. 2013.

FURMAN, B. L. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. **Current Protocols**, v. 1, n. 4, p. e78, 1 abr. 2021.

GAO, Y. et al. Impacto do tratamento com metformina e da natação nos níveis de visfatina em ratos com obesidade induzida por dieta com alto teor de gordura. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 1, p. 42–47, 2014.

GENTILE, S. et al. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 22, n. 12, p. 2507–2508, 1 dez. 2020.

GHOSH, S. et al. Ameliorative role of ferulic acid against diabetes associated oxidative stress induced spleen damage. **Food and Chemical Toxicology**, v. 118, p. 272–286, 1 ago. 2018.

GIACCO, F.; BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. **Circulation Research**, v. 107, n. 9, p. 1058–1070, 29 out. 2010.

GOZZER, P. et al. Comportamento de ratos Wistar: importância do enriquecimento ambiental. **Saúde em Revista**, v. 17, n. 48, p. 69, 2018.

GRAHAM, G. G. et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. **Clinical pharmacokinetics**, v. 50, n. 2, p. 81–98, 2011.

HERATH, H.; HERATH, R.; WICKREMASINGHE, R. Gestational diabetes mellitus and risk of type 2 diabetes 10 years after the index pregnancy in Sri Lankan women—A community based retrospective cohort study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 6, p. e0179647, 1 jun. 2017.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271, 16 abr. 2020.

HOLST, J. J. Incretin hormones and the satiation signal. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 9, p. 1161–1168, set. 2013.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF DIABETES ATLAS**, 2021. Disponível em: <<https://idf.org/>>. Acesso em: 12 jun. 2020

INZUCCHI, S. E.; LUPSA, B. Tiazolidinedionas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **UpToDate**, 2022.

KASSAB, R. B. et al. Ferulic acid influences Nrf2 activation to restore testicular tissue from cadmium-induced oxidative challenge, inflammation, and apoptosis in rats. **Journal of food biochemistry**, v. 44, n. 12, 1 dez. 2020.

KAZAKOU, P. et al. Diabetes and COVID-19; A Bidirectional Interplay. **Frontiers in**

Endocrinology, v. 13, 17 fev. 2022.

KING, K. D.; JONES, J. D.; WARTHEN, J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes mellitus. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 69, n. 5, 2005.

KLEINBERGER, J. W.; POLLIN, T. I. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1346, n. 1, p. 45, 2015.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. **Robbins Basic Pathology**. 9 th ed. [s.l.] Saunders, 2012.

LENZEN, S. **The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes**DiabetologiaSpringer, , 18 fev. 2008. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-007-0886-7>>. Acesso em: 26 jun. 2020

LI, D. et al. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives. **Life Sciences**, v. 284, p. 119921, 1 nov. 2021.

LI, H. et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 22, n. 10, p. 1897–1906, 1 out. 2020.

LYRA, R.; CAVALCANTI, N.; SANTOS, R. D. **Diabetes Mellitus: uma abordagem cardiovascular**. 1. ed. São Paulo: CLANNAD, 2019.

MAHMOUD, A. M. et al. Ferulic acid prevents oxidative stress, inflammation, and liver injury via upregulation of Nrf2/HO-1 signaling in methotrexate-induced rats. **Environmental science and pollution research international**, v. 27, n. 8, p. 7910–7921, 1 mar. 2020.

MALIK, S. et al. Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF- κ B-TNF- α and TGF- β 1-MAPK-fibronectin pathways. **American journal of physiology. Renal physiology**, v. 313, n. 2, p. F414–F422, 2 ago. 2017.

MARBLE, A. Glibenclamide, a new sulphonylurea: whither oral hypoglycaemic agents? **Drugs**, v. 1, n. 2, p. 109–115, 1971.

MASRI, A. A. AL et al. Differential associations of circulating peroxiredoxins levels with indicators of glycemic control in type 2 diabetes mellitus. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 18, p. 710–716, 2014.

MATHIEU, C.; GILLARD, P.; BENHALIMA, K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. **Nature Reviews Endocrinology** 2017 **13**:7, v. 13, n. 7, p. 385–399, 21 abr. 2017.

MATTILA, P.; KUMPULAINEN, J. Determination of free and total phenolic acids in plant-derived foods by HPLC with diode-array detection. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 13, p. 3660–3667, 19 jun. 2002.

MAZIDI, M.; TOTH, P. P.; BANACH, M. C-reactive Protein Is Associated With Prevalence of the Metabolic Syndrome, Hypertension, and Diabetes Mellitus in US Adults. **Angiology**, v. 69, n. 5, p. 438–442, 1 maio 2018.

MCLEOD, J. F. Clinical pharmacokinetics of nateglinide: a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. **Clinical pharmacokinetics**, v. 43, n. 2, p. 97–120, 2004.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. D. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758–764, dez. 2008.

MONTANE, J.; CADAVEZ, L.; NOVIALS, A. Stress and the inflammatory process: A major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 7, p. 25–34, 3 fev. 2014.

MOULLÉ, V. S. et al. Glucose and fatty acids synergistically and reversibly promote beta cell proliferation in rats. **Diabetologia**, v. 60, n. 5, p. 879–888, 1 maio 2017.

NETO-NEVES, E. M. et al. Ferulic Acid and Cardiovascular Health: Therapeutic and Preventive Potential. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 13, p. 1625–1637, 6 jan. 2021.

NICKERSON, H. D.; DUTTA, S. Diabetic complications: Current challenges and opportunities. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 5, n. 4, p. 375–379, ago. 2012.

PANWAR, R. et al. In-vivo sustained release of nanoencapsulated ferulic acid and its impact in induced diabetes. **Materials Science and Engineering: C**, v. 92, p. 381–392, 1 nov. 2018.

PERNICOVA, I.; KORBONITS, M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. **Nature Reviews Endocrinology** 2014 10:3, v. 10, n. 3, p. 143–156, 7 jan. 2014.

PHYSIOLOGY, B. I. COM\$DEPARTMEN. OF et al. Anti-diabetic and antioxidant effects of virgin coconut oil in alloxan induced diabetic male Sprague Dawley rats. **Journal of Diabetes Mellitus**, v. 03, n. 04, p. 221–226, 30 set. 2013.

PITOCCO, D. et al. Oxidative Stress in Diabetes: Implications for Vascular and Other Complications. **International Journal of Molecular Sciences** 2013, Vol. 14, Pages 21525-21550, v. 14, n. 11, p. 21525–21550, 30 out. 2013.

POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 4, p. 434–438, 2009.

PRABHAKAR, P. K. et al. Synergistic interaction of ferulic acid with commercial hypoglycemic drugs in streptozotocin induced diabetic rats. **Phytomedicine**, v. 20, n. 6, p. 488–494, 15 abr. 2013.

PUGLIESE, G. et al. Is diabetes mellitus a risk factor for COronaVirus Disease 19 (COVID-19)? **Acta Diabetologica** Springer-Verlag Italia s.r.l., , 1 nov. 2020.

Disponível em: </pmc/articles/PMC7456750/>. Acesso em: 27 jun. 2021

RÖDER, P. V. et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. **Experimental & molecular medicine**, v. 48, p. e219, 11 mar. 2016.

ROEP, B. O.; PEAKMAN, M. Antigen Targets of Type 1 Diabetes Autoimmunity. **Cold Spring Harb Perspect Med Perspect**, v. 2, p. 2–14, 2012.

ROY, S. et al. Treatment with ferulic acid to rats with streptozotocin-induced diabetes: Effects on oxidative stress, pro-inflammatory cytokines, and apoptosis in the pancreatic β cell. **Endocrine**, v. 44, n. 2, p. 369–379, 9 jan. 2013.

SALPETER, S. R. et al. Meta-analysis: Metformin Treatment in Persons at Risk for Diabetes Mellitus. **The American Journal of Medicine**, v. 121, n. 2, p. 149- 157.e2, 1 fev. 2008.

SATHISH, T. et al. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. **Diabetes & Metabolism**, v. 47, n. 2, p. 101204, 1 mar. 2021.

SCHOSSLER, D. R. C. et al. Alterações histológicas e imunoistoquímicas em pâncreas de ratos normais e diabéticos tratados com *Syzygium cumini*. **Ciência Rural**, v. 34, n. 6, p. 1821–1825, 2004.

SHARMA, R. B.; ALONSO, L. C. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: Not just survival and function, but proliferation as well? **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 6, p. 1–9, 17 abr. 2014.

SHUAI, S.; YUE, G. Ferulic Acid, A Potential Antithrombotic Drug. **Journal of Lung Health and Diseases**, v. 2, n. 2, p. 25–28, 1 abr. 2018.

SOUZA, M. T. DE et al. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.

STEFAN, N.; RODEN, M. Diabetes and Fatty Liver. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 127, n. 1, p. 93–96, 2019.

SUNGNACK, W. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine** 2020 26:5, v. 26, n. 5, p. 681–687, 23 abr. 2020.

TAN, S. Y. et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 364–372, 1 jan. 2019.

TEE-NGAM, P. et al. Simple and Rapid Determination of Ferulic Acid Levels in Food and Cosmetic Samples Using Paper-Based Platforms. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 13, n. 10, p. 13039, 26 set. 2013.

TIKELLIS, C. et al. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. **Diabetes**, v. 53, n. 4, p. 989–997, abr. 2004.

UDLER, M. S. et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. **PLoS medicine**, v. 15, n. 9, 1 set. 2018.

VAS, P. et al. Diabetes, obesity and COVID-19: A complex interplay. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 22, n. 10, p. 1892–1896, 1 out. 2020.

WANG, Z. H. Determination of ferulic acid in Angelica and research of quality standards. **Hebei J. Tradit. Chin. Med**, v. 34, p. 1058–1063, 2012.

WIERSINGA, W. J. et al. **Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review** **JAMA - Journal of the American Medical Association** American Medical Association, , 25 ago. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>>. Acesso em: 25 jun. 2021

XULU, N. et al. Heamanetic Effects of a Dioxidovanadium(V) Complex in STZ-Induced Diabetic Male Sprague Dawley Rats. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 14, p. 4321, 2021.

YANG, L. et al. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. **Cell Stem Cell**, v. 27, n. 1, p. 125, 2 jul. 2020.

YANG, L. J. Big Mac Attack: Does It Play a Direct Role for Monocytes/Macrophages in Type 1 Diabetes? **Diabetes**, v. 57, n. 11, p. 2922–2923, 1 nov. 2008.

YASMIN, S. et al. A Series of Ferulic Acid Amides Reveals Unexpected Peroxiredoxin 1 Inhibitory Activity with in vivo Antidiabetic and Hypolipidemic Effects. **ChemMedChem**, v. 16, n. 3, p. 484–498, 4 fev. 2021.

YOKOI, T. Troglitazone. **Handbook of experimental pharmacology**, v. 196, n. 196, p. 419–435, 2010.

ZAND, H.; MORSHEDZADEH, N.; NAGHASHIAN, F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 11, p. S307–S309, 1 nov. 2017.

ZAVOSHY, R.; NOROOZI, M.; JAHANIHASHEMI, H. Effect of low calorie diet with rice bran oil on cardiovascular risk factors in hyperlipidemic patients. **Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 17, n. 7, p. 626, jun. 2012.

ZDUŃSKA, K. et al. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 31, n. 6, p. 332–336, 1 out. 2018.

ZHANG, Y. et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 22, n. 8, p. 1443–1454, 1 ago. 2020.

ZHOU, K. et al. Loss-of-function CYP2C9 variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: a Go-DARTS study. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 87, n. 1, p. 52–56, jan. 2010.

ZHU, L. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. **Cell Metabolism**, v. 31, n. 6, p. 1068-1077.e3, 2 jun. 2020a.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020b.

APÊNCIDE A – FICHA DOS ARTIGOS DA AMOSTRA

Nº	Título do Artigo
1	A Series of Ferulic Acid Amides Reveals Unexpected Peroxiredoxin 1 Inhibitory Activity with in vivo Antidiabetic and Hypolipidemic Effects
2	Deciphering the role of ferulic acid against streptozotocin-induced cellular stress in the cardiac tissue of diabetic rats
3	<i>In-vivo</i> sustained release of nanoencapsulated ferulic acid and its impact in induced diabetes
4	Ameliorative role of ferulic acid against diabetes associated oxidative stress induced spleen damage
5	Beneficial effects of ferulic acid alone and in combination with insulin in streptozotocin induced diabetic neuropathy in Sprague Dawley rats
6	Ferulic Acid Protects Hyperglycemia-Induced Kidney Damage by Regulating Oxidative Insult, Inflammation and Autophagy

ANEXO A

ARTIGO PRODUZIDO NA DISCIPLINA DE MICROBIOLOGIA APLICADA À BIOTECNOLOGIA



Brazilian Journal of Development | 48353
ISSN: 2525-8761

Efluentes de laboratórios de pesquisa como fontes de contaminação de oceanos**Effluent from research laboratories as sources of ocean contamination**

DOI:10.34117/bjdv8n6-372

Recebimento dos originais: 21/04/2022

Aceitação para publicação: 31/05/2022

Kaique Yago Gervazio de Lima

Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (UFPB)

Instituição: Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Endereço: Via Ipê Amarelo, s/n, Campus I, João Pessoa - PB

E-mail: kaique.gervazio@gmail.com

Monike de Sousa

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (UFPB)

Instituição: Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Endereço: Via Ipê Amarelo, s/n, Campus I, João Pessoa - PB

E-mail: monikesousaa@gmail.com

Vitória Almeida de Lima

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (UFPB)

Instituição: Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Endereço: Via Ipê Amarelo, s/n, Campus I, João Pessoa - PB

E-mail: vitória.almda@gmail.com