TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVIII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
ISSN: 2316-9745
24 A 26 DE SETEMBRO DE 2024
SEPTEMBER 24th to 26th, 2024
UFN
https://doi.org/10.48195/sepe2024.28726

NANOEMULSÃO DE POLIFENÓIS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Laureana de Quevedo Barcelos[1]; Tatiane Londero[2]; Aline Ourique[3]; Ivana Zanella[4]; Carina Boeck[5]; Elisângela Colpo[6]

RESUMO

O uso de nanoemulsões contendo polifenóis para o tratamento do Diabetes mellitus tipo 2 avançou graças à nanotecnologia. A busca na literatura foi conduzida de janeiro de 2019 a junho de 2024, nas bases de dados eletrônicas Science Direct e Web of Science. Ao total, 10 artigos foram incluídos no estudo para responder à seguinte questão: Qual o efeito das nanoemulsões de polifenóis no tratamento do Diabetes mellitus tipo 2? Os artigos apresentaram diferentes tipos de nanoemulsões com multiterapias e com efeito potencializado dos polifenóis. Além de reduzir a glicose e melhorar a sensibilidade à insulina, as nanoformulações mostraram potencial para a proteção de danos cardiovasculares no Diabetes mellitus tipo 2. Embora exista um grande esforço para aumentar a eficácia e segurança dos tratamentos, torna-se necessário desenvolver estudos clínicos em seres humanos para se ter novas perspectivas para o tratamento de Diabetes mellitus tipo 2 utilizando o emprego da nanotecnologia.

Palavras-chave: Nanotecnologia; Controle Glicêmico; Doenças Crônicas; Terapias Complementares.

ABSTRACT

The use of nanoemulsions containing polyphenols for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus has advanced thanks to nanotechnology. The literature search was conducted from January 2019 to June 2024, in the electronic databases Science Direct and Web of Science. In total, 10 articles were included in the study to answer the following question: What is the effect of polyphenol nanoemulsions in the treatment of type 2 Diabetes Mellitus? The articles presented different types of nanoemulsions with multitherapies and enhanced effect of polyphenols. In addition to reducing glucose and

[1] Universidade Franciscana (UFN) laureana.barcelos@ufn.edu.br.
[2] Universidade Franciscana (UFN) tatianelondero81@gmail.com
[3] Universidade Franciscana (UFN) aline.ourique@ufn.edu.br
[4] Universidade Franciscana (UFN) ivanazanella@ufn.edu.br
[5] Universidade Franciscana (UFN) carina.boeck@ufn.edu.br
[6] Universidade Franciscana (UFN) elicolpo@ufn.edu.br

improving insulin sensitivity, nanoformulations have shown potential for protecting cardiovascular damage in type 2 Diabetes Mellitus. Although there is a great effort to increase the efficacy and safety of treatments, it is necessary to develop clinical studies in human beings to have new perspectives for the treatment of diabetes mellitus using nanotechnology.

Keywords: Nanotechnology; Glycemic Control; Chronic Diseases; Complementary Therapies.

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus tipo 2 é um distúrbio metabólico devido à hiperglicemia crônica, que é causada por comprometimento do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas e deficiência relativa da secreção e ação da insulina (ADA, 2022). O tratamento do Diabetes é centrado em intervenções como mudanças na alimentação, e no estilo de vida, além do uso de medicamentos com foco no controle glicêmico. Contudo, é essencial considerar os potenciais efeitos colaterais tardios que podem surgir com o uso prolongado dessas terapias (Dror et al.,2017; Zougas et al., 2019).

Os polifenóis são compostos naturais com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias encontrados em frutas, vegetais, chás e outros alimentos. Estudos recentes exploram o seu efeito no tratamento de doenças crônicas como o diabetes, devido ao potencial antioxidante, e sua capacidade em reduzir a resistência à insulina (Campos et al., 2020; Rimbau, 2020; Saji et al., 2020). No entanto, a eficácia dos polifenóis no organismo humano pode ser comprometida devido à sua suscetibilidade à oxidação em várias condições, como a exposição à luz, altas temperaturas e flutuações de pH. Portanto, há uma necessidade crescente em desenvolver nanoformulações que tornem esses compostos mais estáveis para um melhor aproveitamento no corpo humano (Velderrain-Rodríguez, et al., 2019; Yin et al., 2020).

As nanoemulsões de polifenóis têm ampla aplicabilidade devido à sua capacidade de melhorar a biodisponibilidade desses compostos bioativos, além disso, podem ser utilizadas para o fortalecer produtos com propriedades funcionais, como bebidas e suplementos dietéticos, oferecendo uma alternativa promissora para a prevenção e tratamento de doenças (Jamali et al., 2020; Cao et al., 2020). As

nanotecnologias apresentam melhorias na eficácia desses compostos de polifenóis para a saúde humana (Fraga et al., 2019; Sandoval et al., 2020; Hendawy, 2021; Islam et al., 2020), entretanto, até o momento, não foram encontradas revisões na literatura que abordem especificamente sobre as nanoemulsões de polifenóis e seu uso no tratamento do diabetes.

Diante disso, este artigo visa destacar estudos que empregaram sistemas de nano entrega de polifenóis em nanoemulsões para demonstrar seu efeito no metabolismo glicêmico em modelos in vivo, incentivando o desenvolvimento de novas terapias para o manejo do Diabetes.

METODOLOGIA

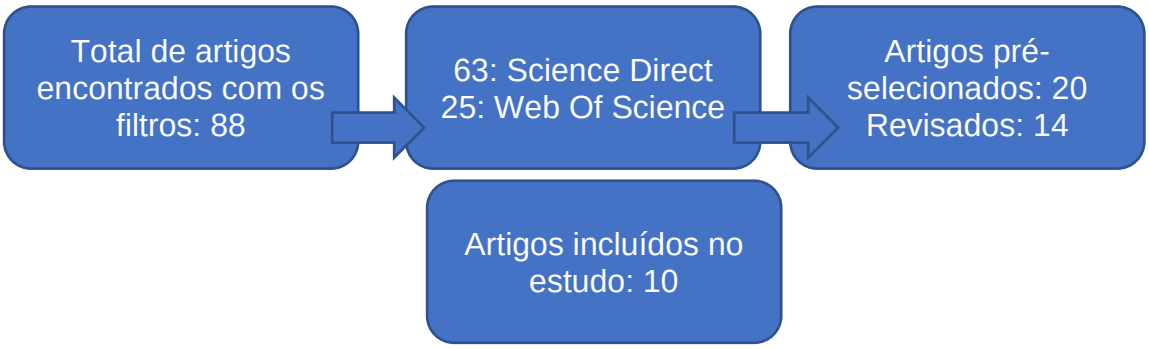
Trata-se de uma revisão narrativa da literatura que tem como objetivo analisar estudos que desenvolveram nanoemulsões de polifenóis e sua eficiência no tratamento do diabetes. A revisão narrativa é uma forma de revisão que oferece uma visão geral e crítica da literatura existente sobre um determinado tema, permitindo a síntese e interpretação dos achados, sem a rigidez metodológica das revisões sistemáticas (Sukhera, 2022).

Dessa forma, a presente pesquisa tem como pergunta norteadora: Qual o efeito das nanolifenóis no tratamento do Diabetes? Neste sentido, a busca foi limitada a artigos de cunho científico indexados junto às bases eletrônicas *Science Direct* e *Web of Science*, no período de janeiro de 2019 a junho de 2024. O termo principal foi escolhido pelos pesquisadores: Nanoemulsão, e os demais, definidos com o auxílio do Portal DeCS (descritores em Ciências da Saúde), sendo: Polifenóis, Diabetes e controle glicêmico. Além disso, foi utilizado o operador booleano “AND’’ entre os descritores.

Foram considerados os artigos do tipo estudo experimental, in vivo, publicados nos últimos 5 anos, que atendessem a temática, e avaliassem o efeito das nanoemulsões com polifenóis como adjuvante no tratamento do diabetes. Os critérios de exclusão adotados foram estudos in vitro, capítulos de livros, teses, dissertações, resumos de trabalhos. A seleção dos artigos foi realizada pela leitura dos títulos e dos resumos dos materiais encontrados. A partir do método e descritores mencionados, 88 artigos foram encontrados, 20 selecionados de acordo com os títulos e resumos

14 foram revisados, e 10 artigos revisados e incluídos de forma consensual entre os pesquisadores para obter respostas ao problema de pesquisa, conforme apresenta o fluxograma:

Figura 1: Fluxograma da seleção dos dados.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O quadro abaixo apresenta os artigos que respondem a pergunta norteadora da presente pesquisa.

Quadro 1: Quadro referente aos estudos incluídos na pesquisa.

AUTOR	Título	Nanoemulsão e Tratamento
Chaves-Escobar et al.,(2023)	Protótipo de nanoformulação polimérica baseado em extrato natural para potencial tratamento de diabetes mellitus tipo 2	*Eucalyptus tereticornis*
Sriramavaratharajan et al., (2022)	Interações multi-alvo da nanoemulsão de óleo essencial de Cinnamomum travancoricum contra diabetes mellitus por meio de abordagens in vitro , in vivo e in silico	*Cinnamomum travancoricum* (CTEO)
Xu et al., (2019)	Nanoemulsão melhora a eficácia hipoglicêmica da berberina superando seu desafio gastrointestinal	Berberina
Hussein; El-Naggar (2021)	Síntese de uma nanoemulsão de quercetina ambientalmente correta para melhorar a cardiotoxicidade induzida por diabéticos.	Quercetina assistida por ultrassom (Que-NE)
Duisak, L et. al., (2023)	Investigação dos efeitos da formulação nanoemulsionada contendo glicirrizina em ratos diabéticos induzidos por Estreptozotocina	*Glycyrrhiza glabra*
Mahadev et al., (2023)	Nanoemulsão de betacaroteno fabricada por ultrassom: otimização, caracterização e avaliação do efeito combinatório com quercetina em modelo de rato diabético induzido por estreptozotocina.	Betacaroteno e quercetina

Carvalho et al., (2024)	Cannabis sativa L. Óleo Fixo e Sua Nanoemulsão: Efeito sobre Diabetes e Dislipidemia Induzidas em Ratos.	Óleo fixo *de Cannabis sativa* L.
Shehata et al., (2022)	Desenvolvimento e otimização de nanoemulsão de Nigella sativa carregada com pioglitazona para efeito hipoglicêmico	Nigella Sativa com Pioglitazona
Huang et al., (2023)	Um estudo comparativo sobre a melhoria do diabetes tipo 2 induzido por estreptozotocina em ratos por hidrossol, extrato e nanoemulsão preparados a partir de folhas de canela.	*Cinnamomoum osmophloeum* Kanehira
Mahadev et al., (2022)	Fabricação e avaliação de nanoemulsão de quercetina: um sistema de administração com melhor biodisponibilidade e eficácia terapêutica no diabetes mellitus	Quercetina assistida por ultrassom (Que-NE)

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

O estudo de Chaves-Escobar et al. (2023) desenvolveu a nanoformulação polimérica OBE100 para transportar triterpenos de *Eucalyptus tereticornis*, visando tratar obesidade e diabetes tipo 2 em camundongos. A OBE100 demonstrou eficácia superior e melhor perfil de segurança em relação ao extrato não nanoformulado. Ela melhorou a tolerância à glicose, a sensibilidade à insulina e a dislipidemia, além de reduzir a glicemia de jejum. O composto também alterou a expressão gênica hepática e eventos celulares, modulando o metabolismo de carboidratos e lipídios.

A investigação da nanoemulsão de óleo essencial de *Cinnamomum travancoricum* (CTEO) no tratamento do diabetes mellitus, utilizando abordagens in vitro, in vivo e in silico, demonstrou uma redução significativa nos níveis de glicose no sangue, uma melhora no perfil lipídico e um aumento nos níveis de insulina sérica. Além disso, a nanoemulsão mostrou-se eficaz na redução dos marcadores de estresse oxidativo e inflamação (Sriramavaratharajan et al., 2022). A eficácia de diferentes preparações de folhas de canela (hydrosol, extrato e nanoemulsão) foi investigada na melhoria dos parâmetros de DM2 no estudo de Huang e Chen (2023) que foram divididos em grupos, e receberam diferentes formas de preparação: Hydrosol, extrato e nanoemulsão. A nanoemulsão preparada a partir das folhas de canela foi mais eficaz na melhora dos parâmetros associados ao diabetes tipo 2.

Xu et al (2019) desenvolveram uma nanoemulsão de berberina e compararam seus efeitos hipoglicêmicos à berberina livre. A nanoemulsão superou os desafios gastrointestinais associados à sua administração oral, apresentando melhores benefícios no controle do DM2. A nanoemulsão de glicirrizina demonstrou uma

redução significativa nos níveis de glicose no sangue em comparação aos grupos que receberam o tratamento tradicional com o ativo (Duizak et al., 2023). Carvalho et al (2024) demonstraram que tanto o óleo fixo quanto a nanoemulsão de Cannabis sativa L. possuem potenciais efeitos terapêuticos contra diabetes e dislipidemia, com efeito superior a partir da nanoemulsão, sendo esta, uma alternativa promissora para o tratamento de diabetes tipo 2 e dislipidemia.

A quercetina tem sido amplamente estudada na literatura por sua capacidade de potencializar tratamentos quando combinada com diferentes compostos e tecnologias, visando melhorar sua estabilidade e eficácia. Hussein e El-Naggar (2021) encapsularam a quercetina em uma nanoemulsão, para o aumento da biodisponibilidade e demonstraram a eficácia na mitigação da cardiotoxicidade induzida pelo diabetes, superando as limitações da quercetina em sua forma livre. Em uma abordagem similar, Mahadev et al. (2022) desenvolveram uma nanoemulsão de quercetina assistida por ultrassom (Que-NE) que não só melhorou os parâmetros glicêmicos, mas também promoveu a regeneração das células beta pancreáticas e diminuiu os marcadores de estresse oxidativo em ratos com DM2.

Complementando esses achados, Mahadev et al. (2023) investigaram uma nanoemulsão de beta-caroteno combinada com quercetina, utilizando ultrassom, e observaram melhorias ainda mais significativas nos parâmetros glicêmicos e na regeneração celular pancreática, em comparação aos tratamentos isolados. Esses estudos em conjunto sugerem que a nanoencapsulação de quercetina, especialmente quando combinada com outros bioativos, representa uma estratégia promissora para o tratamento das complicações do diabetes.

Shehata et al. (2022) e Mahadev et al. (2022) demonstraram abordagens inovadoras no uso de nanoemulsões para potencializar o as terapias utilizadas no diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ao superar desafios de estabilidade e biodisponibilidade. Shehata et al. (2022) investigaram o efeito combinado de um medicamento antidiabético com um polifenol, utilizando uma nanoemulsão de cloridrato de pioglitazona (PGZ) e óleo de Nigella Sativa (NSO). A nanoemulsão resultou em uma significativa melhora nos níveis de insulina e perfil lipídico em ratos com DM2. Além disso, a análise histopatológica revelou preservação das células beta

pancreáticas nos ratos tratados, sugerindo que essa formulação pode ser um nanocarreador promissor para potencializar o efeito hipoglicêmico da PGZ.

Os artigos analisados revelaram que as nanoemulsões têm emergido como uma abordagem promissora na terapia complementar de doenças crônicas devido à sua capacidade de melhorar a biodisponibilidade e a eficácia de compostos bioativos (Yang et al., 2022). Essas nanoestruturas, que consistem em emulsões de gotículas na escala nanométrica, permitem uma liberação controlada e direcionada de medicamentos, o que é benéfico para o tratamento de doenças crônicas (Russel et al., 2022)

CONCLUSÃO

Nos últimos 5 anos, as pesquisas têm explorado intensivamente o potencial das nanoformulações de extratos naturais no tratamento do diabetes mellitus. Estudos recentes demonstram que as nanoemulsões de compostos bioativos, como polifenóis, apresentam significativas melhorias na eficácia terapêutica em modelos animais. Essas tecnologias não apenas melhoram a estabilidade e biodisponibilidade dos compostos, mas também permitem a combinação de múltiplas terapias em uma única formulação, como demonstrado por nanoemulsões para administração combinada de ativos e medicamentos. Além de reduzir a glicose e melhorar a sensibilidade à insulina, as nanoformulações mostraram potencial para combater a obesidade associada ao diabetes e proteger contra danos cardiovasculares induzidos pela doença. Esses avanços indicam um caminho promissor para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados para pacientes com diabetes mellitus.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

REFERÊNCIAS

CAO, H. et al. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Human Study and Clinical Trial. **Crit Rev Food Sci Nutr.**, v.59, n.20, p.3371-3379, 2019.

CARVALHO, H. de O.; SANTOS, A. de M.; SANTOS, A. V. T. de L. T. dos et al. Cannabis sativa L. Fixed Oil and Its Nanoemulsion: Effect on Diabetes and Dyslipidemia Induced in Rats. **Pharmacognosy Magazine.**, v.0, p.0, 2024.

CHAVES-ESCOBAR, E. et al. Polymeric nanoformulation prototype based on a natural extract for the potential treatment of type 2 diabetes mellitus. **Journal of Drug Delivery Science and Technology.**, v.81, p.104264, 2023.

DROR, E. et al. Postprandial macrophage-derived IL-1β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. **Nature Immunology.**, v.18, n.3, p.283-292, 2017.

DUISAK, L. et al. Investigation of the effects of nanoemulsion formulation containing glycyrrhizin in Streptozotocin-induced diabetic rats. **Food Bioscience.**, v.56, p.103210, 2023.

FRAGA, C. G. et al. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. **Food & Function.**, v.10, n.2, p.514-528, 2019.

HENDAWY, O. M. Nano-Delivery Systems for Improving Therapeutic Efficiency of Dietary Polyphenols. **Altern Ther Health Med.**, v.27, n.S1, p.162-177, 2021.

HUANG, Y.-C.; CHEN, B.-H. A Comparative Study on Improving Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats by Hydrosol, Extract and Nanoemulsion Prepared from Cinnamon Leaves. **Antioxidants.**, v.12, p.29, 2023.

HUSSEIN, J.; EL-NAGGAR, M. Synthesis of an Environmentally Quercetin Nanoemulsion to Ameliorate Diabetic-Induced Cardiotoxicity. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology.**, v.33, p.101983, 2021.

ISLAM, F.; SAEED, F.; AFZAAL, M.; HUSSAIN, M.; IKRAM, A.; KHALID, M. A. Food grade nanoemulsions: promising delivery systems for functional ingredients. **J Food Sci Technol.**, v.6, n.5, p.1461-1471, 2023.

JAMALI, S. N.; ASSADPOUR, E.; JAFARI, S. M. Formulation and Application of Nanoemulsions for Nutraceuticals and Phytochemicals. **Curr Med Chem.**, v.27, n.18, p.3079-3095, 2020.

KUMAR, M.; BISHNOI, R. S.; SHUKLA, A. K.; JAIN, C. P. Técnicas para formulação de sistema de administração de medicamentos em nanoemulsão: uma revisão. **An. Nutr. Ciência Alimentar.**, v.24, p.225-234, 2019.

MAHADEV, M.; DUBEY, A.; SHETTY, A. Nanoemulsão de betacaroteno fabricada ultrassonicamente: otimização, caracterização e avaliação do efeito combinatório com

quercetina em modelo de rato diabético induzido por estreptozotocina. **Pharmaceutics.**, v.15, p.574, 2023.

MAHADEV, M. et al. Fabrication and Evaluation of Quercetin Nanoemulsion: A Delivery System with Improved Bioavailability and Therapeutic Efficacy in Diabetes Mellitus. **Pharmaceuticals.**, v.15, p.70, 2022.

SANDOVAL, V. et al. Metabolic impact of flavonoids consumption in obesity: from central to peripheral. **Nutrients.**, v.12, n.8, p.2393, 2020.

SHEHATA, T. M.; ALMOSTAFA, M. M.; ELSEWEDY, H. S. Development and Optimization of Nigella sativa Nanoemulsion Loaded with Pioglitazone for Hypoglycemic Effect. **Polymers (Basel).**, v.14, n.15, p.3021, 2022.

SILVA, C. C.; SAVIAN, C. M.; PREVEDELLO, B. P.; ZAMBERLAN, C.; DALPIAN, D. M.; SANTOS, B. Z. DOS. Access and use of dental services by pregnant women: An integrative literature review. **Ciência e Saúde Coletiva.**, v.25, n.3, p.827-835, 2020.

SRIRAMAVARATHARAJAN, V. et al. Multi target interactions of essential oil nanoemulsion of Cinnamomum travancoricum against diabetes mellitus via in vitro, in vivo and in silico approaches. **Process Biochemistry.**, v.118, p.190-204, 2022.

SUKHERA, Javeed. Revisões narrativas: flexíveis, rigorosas e práticas. **Journal of graduate medical education** , v. 14, n. 4, p. 414-417, 2022.

VELDERRAIN-RODRÍGUEZ, G. R.; ACEVEDO-FANI, A.; GONZÁLEZ-AGUILAR, G. A.; MARTÍN-BELLOSO, O. Encapsulamento e estabilidade de um extrato rico em fenólicos de casca de manga em emulsões água-em-óleo-em-água. **Journal of Functional Foods.**, v.56, 2019.

XU, H.-Y. et al. Nanoemulsion improves hypoglycemic efficacy of berberine by overcoming its gastrointestinal challenge. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.**, v.18, p.927-934, 2019.

Yang F, Xue J, Wang G, Diao Q. Nanoparticle-based drug delivery systems for the treatment of cardiovascular diseases. **Front Pharmacol**. 2022 Sep 12;13:999404. doi: 10.3389/fphar.2022.999404. PMID: 36172197; PMCID: PMC9512262.

YIN, J.; XIANG, C.; WANG, P.; YIN, Y.; HOU, Y.; BIAN, X. Nanoencapsulation and nano-delivery systems for improving antioxidant efficacy of polyphenols. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.**, v.68, n.36, p.9673-9687, 2020.