UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

TATIANA GRAEML ABDALLA

EFEITOS ANTI-DIABÉTICOS DO GÊNERO *RHEUM* (POLYGONACEAE): O QUE MOSTRAM OS ESTUDOS *IN VIVO*?

CURITIBA

2021

TATIANA GRAEML ABDALLA

EFEITOS ANTI-DIABÉTICOS DO GÊNERO *RHEUM* (POLYGONACEAE): O QUE MOSTRAM OS ESTUDOS *IN VIVO*?

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Carneiro Hecke Kruger

CURITIBA

2021

AGRADECIMENTOS

À UFPR e sua comunidade acadêmica, pela acolhida como aluna por todos estes anos, inicialmente na Licenciatura e em seguida no Bacharelado em Ciências Biológicas, e por seguirem produzindo ciência de qualidade para o Brasil apesar dos repetidos cortes de investimento, em um momento em que ela (ciência) se faz tão essencial.

À professora Claudia, por ter me orientado nesta pesquisa de forma tão dedicada, atenciosa e paciente, aceitando o desafio de dialogar com uma estudante externa ao curso de Nutrição. Também por ter me dado a oportunidade de cursar a disciplina da PPGAN *Tópicos I - Dia de Produção,* que me permitiu construir conhecimentos importantes para a vida acadêmica.

A Andressa, que foi minha companheira de trabalho em tempo integral (pois esta monografia é parte de um trabalho maior e conjunto), e cujo apoio me foi mais do que essencial.

À professora Josiane, que também contribuiu para esta pesquisa.

À professora Érika, por toda prontidão para esclarecer minhas dúvidas e me auxiliar a concluir o curso dentro do cenário conturbado que vivemos, e também por ser um ser humano tão querido.

Às professoras Bárbara e Christiane, por comporem a banca de avaliação deste trabalho (à professora Christiane, também por ter feito o intermédio entre mim e a professora Claudia, no início de 2020, para que eu pudesse fazer pesquisa no Departamento de Nutrição).

Ao Ainoan e demais integrantes do Departamento de Nutrição, tão atenciosos e sem os quais este trabalho também não teria sido possível.

Aos meus professores e colegas de curso, por todo aprendizado conjunto durante estes anos.

Aos meus pais, irmão, familiares e amigos queridos, por serem parte tão importante de minha vida.

RESUMO

O diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada pela reduzida ou ausente produção de insulina pelo organismo. Estando relacionada, entre outros fatores, ao estilo de vida, e levando muitos pacientes a desenvolverem complicações ao longo do tempo, a doença vem aumentando sua prevalência de forma preocupante, e ocupa a sétima posição nas causas de morte ao redor do mundo. Diversos tratamentos com fármacos convencionais têm sido empregados no combate ao diabetes. Entretanto, apesar de eficientes, estes medicamentos apresentam efeitos adversos capazes de agravar alguns sintomas da doença, sobretudo em alta dosagem. No intuito de minimizar tais danos, a ciência vem se dedicando à busca por alternativas e complementos eficazes e menos agressivos do que os tratamentos convencionais, sendo as plantas medicinais de uso tradicional um caminho abordado. Figuram entre elas espécies do gênero *Rheum*, popularmente conhecidas como ruibarbos, e que são utilizadas pela Medicina Tradicional Chinesa e outras tradições há milênios, no combate a uma série de enfermidades, incluindo o diabetes. O presente trabalho reuniu, em uma revisão de literatura, estudos *in vivo* que testaram o potencial antidiabético de extratos de plantas *Rheum spp*. e seus compostos bioativos. A busca foi realizada por periódicos indexados em três bases de dados e culminou na obtenção de 24 artigos de pesquisa, dos quais 21 são estudos com animais e apenas três estudos clínicos com seres humanos. A partir da leitura dos estudos com animais, foram observados e revisados os seguintes tópicos: efeitos hipoglicemiantes no plasma (glicemia, testes tolerância oral, hemoglobina glicada) e sobre histopatologias do pâncreas; microbiota intestinal e marcadores insulínicos (insulina sérica, resistência insulínica e teste de tolerância à insulina); peso corporal e perfil lipídico (triglicerídeos totais, colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL); efeitos sobre outras histopatologias (cardíaca, hepática, renal e ileal); e, efeitos de prevenção do diabetes. Destacam-se, entre os resultados obtidos, a redução dose-dependente da glicemia em roedores; efeitos hipoglicemiantes potencializados quando da combinação de extratos de ruibarbo com metformina; redução parcial de histopatologias; e resultados promissores em estudos sobre a microbiota intestinal. Os estudos com seres humanos tiveram seus resultados compilados em um único item, e entre eles figuram: redução da glicemia, da hemoglobina glicada e de padrões insulínicos; redução do um marcador para estresse oxidativo malondialdeído; e aumento da eficácia do tratamento com glibenclamida. O trabalho reuniu evidências de ações eficazes do ruibarbo e seus compostos sobre o diabetes em animais, sugerindo potencial efeito hipoglicemiante também sobre seres humanos. Contudo, mais estudos clínicos randomizados se fazem necessários, a fim de conhecer a real interação destas plantas com o organismo de pacientes diabéticos.

Palavras-Chave: Diabetes mellitus. Ruibarbo. Hipoglicemiante. Compostos Bioativos. Estudos com animais.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by reduced or absent production of insulin by the body. Being related, among other factors, to lifestyle, and leading many patients to develop complications over time, the disease has been increasing its prevalence in a worrying way, and is ranked as the seventh largest cause of death around the world. Several treatments with conventional drugs have been used to fight diabetes. However, despite being effective, these drugs have adverse effects capable of aggravating some symptoms of the disease, especially in high doses. In order to minimize such damage, science has been dedicating to searching for effective and less aggressive alternatives and complements to the conventional treatments, being medicinal plants of traditional use, an approach. Among these plants are species of the genus *Rheum*, popularly known as rhubarb, and which have been used by Traditional Chinese Medicine and other traditions for millennia, to fight a number of diseases including diabetes. The present work brought together, in a literature review, *in vivo* studies that tested the antidiabetic potential of extracts of *Rheum spp*. and their bioactive compounds. The search was carried out on journals indexed in three databases and culminated in obtaining 24 research articles, 21 of which are studies with animals and only three are clinical studies with humans. From the animal studies, the following topics were observed and reviewed: hypoglycemic effects on plasma (blood glucose, oral tolerance tests, glycated hemoglobin) and on pancreatic histopathologies; intestinal microbiota and insulin markers (serum insulin, insulin resistance and insulin tolerance test); body weight and lipid profile (total triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol); effects on other histopathologies (cardiac, hepatic, renal and ileal); and, diabetes prevention effects. Among the results obtained, the dose-dependent reduction of glycemia in rodents stands out, as well as the hypoglycemic effects potentiated when combining rhubarb extracts with metformin, the partial reduction of histopathologies, and promising results in studies on the intestinal microbiota. The studies with human beings had their results compiled in a single item, among which are: reduced blood glucose, glycated hemoglobin and insulin patterns; reduction of malondialdehyde, a marker for oxidative stress; and the increased effectiveness of treatment with glibenclamide when combined with rhubarb. This paperwork gathered evidence of effective actions of rhubarb and its compounds on diabetes in animals, suggesting a potential hypoglycemic effect also on humans. However, more randomized clinical studies are needed in order to know the real interaction of these plants with the organism of diabetic patients.

Key-words: Diabetes mellitus. Rhubarb. Hypoglycemiant. Bioactive compounds. Animals studies.

LISTA DE ABREVIATURAS

GLP-1	-	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
HFD	-	Dieta rica em gordura
IL-β1	-	Interleucina 1 beta
IP	-	Intraperitoneal
IR	-	Resistência insulínica
DM	-	Diabetes mellitus
DMT1	-	Diabetes mellitus tipo I
DMT2	-	Diabetes mellitus tipo II
MET	-	Metformina
NF-κB	-	Fator nuclear kappa B
PAGR	-	Antraquinona-glicosídeo purificado à partir de *Rheum palmatum*
PC	-	Peso corporal
RRF	-	Fração de extrato de *Rheum ribes* rica em rutina
TC	-	Colesterol total
TG	-	Triglicerídeos totais
TGF-β1	-	Fator de transformação do crescimento beta
TII	-	Injúria tubulointersticial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 8

1.1 DIABETES MELLITUS - TIPOS, TRATAMENTOS CONVENCIONAIS DISPONÍVEIS E MÉTODOS DE ESTUDO 9

1.1.1 Definição clínica do diabetes e seus subtipos 9

1.1.2 Drogas antidiabéticas e respectivos efeitos adversos 10

1.1.3 Métodos de estudo do diabetes 11

1.2 GÊNERO *RHEUM* - CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS, DISTRIBUIÇÃO, USOS E COMPOSTOS BIOATIVOS 12

1.3 OBJETIVOS 14

1.3.1 Objetivo geral 14

1.3.2 Objetivos específicos 14

1.4 METODOLOGIA 14

2 DESENVOLVIMENTO 16

2.1 EFEITOS HIPOGLICEMIANTES NO PLASMA SANGUÍNEO E SOBRE HISTOPATOLOGIAS PANCREÁTICAS 19

2.1.1 Glicemia 21

2.1.2 Testes de tolerância oral 25

2.1.3 Hemoglobina glicada (HbA1c) 27

2.1.4 Efeitos sobre a histopatologia pancreática 28

2.2 MICROBIOTA INTESTINAL E MARCADORES INSULÍNICOS 29

2.2.1 Microbiota intestinal 30

2.2.2 Insulina 31

2.2.3 Tolerância à insulina 32

2.3 PESO CORPORAL E PERFIL LIPÍDICO 32

2.3.1 Peso corporal 33

2.3.2 Perfil lipídico 33

2.4 EFEITOS SOBRE OUTRAS HISTOPATOLOGIAS 35

2.4.1 Histopatologia hepática 35

2.4.2 Histopatologia renal 36

2.4.3 Histopatologia ileal 37

2.5 EFEITOS DE PREVENÇÃO DO DIABETES 37

2.6 ESTUDOS COM SERES HUMANOS 38

3 CONCLUSÃO …….. 39
REFERÊNCIAS ……....40

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus, doença caracterizada pela falta ou redução na produção de insulina, ou ainda pela ineficiência do uso da insulina pelo organismo (IDF Atlas, 2020), é o distúrbio metabólico mais comum do mundo (KASABRI et al., 2011), além de estar entre as doenças crônicas que mais crescem ao redor do globo (IDF Atlas, 2020). Consiste na sétima maior causa de mortes, ocupando o terceiro lugar quando se consideram suas complicações,dentre as quais figuram retinopatia, nefropatia, ataque cardíaco e infarto) (RADHIKA; KRISHNAKUMARI; SUDARSANAM, 2010; HOSSEINI et al., 2017).

A prevalência do diabetes no mundo é de 6,4% (RAAFAT e EL-LAKANY, 2018). De acordo com a estimativa do IDF (2020), em 2019 cerca de 463 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos eram portadoras do diabetes - o triplo da estimativa feita sobre o ano 2000 (151 milhões) -, e este número tende a aumentar para 578 milhões até 2030 e 700 milhões até 2045.

Diversos fármacos vêm sendo utilizados no tratamento do diabetes, entre eles metformina, acarbose, glibenclamida (MOSES, 2010), porém, frequentemente o uso destas drogas vem acompanhado de efeitos adversos (BHAT et al., 2018).

Paralelamente, plantas medicinais são usadas tradicionalmente por muitas populações humanas para tratar uma série de enfermidades, desde quadros leves e moderados como resfriado comum, dor de cabeça e desconforto gastrointestinal, até doenças crônicas, tal como o diabetes (KASABRI et al., 2011). De acordo com Radhika, Krishnakumari e Sudarsanam (2010), plantas tradicionalmente utilizadas no controle do diabetes podem fornecer ingredientes úteis à formulação de novas drogas antidiabéticas ou compor complementos dietéticos para o tratamento da doença. Bhat et al. (2018) apontam-nas como a melhor fonte de busca para alternativas aos fármacos sintéticos convencionais, por serem mais seguras e mais economicamente acessíveis do que eles.

Entre as mais 1200 angiospermas medicinais tradicionalmente consideradas antidiabéticas, das quais apenas um terço já foi estudado pela ciência (BHAT et al., 2018), figuram diversas espécies do gênero *Rheum* (Polygonaceae), popularmente conhecidas como ruibarbos. Originadas nas montanhas do noroeste da China e Tibet e posteriormente se popularizado ao redor do mundo, essas plantas são

cultivadas há mais de 5 mil anos (ZARGAR et al., 2011) e muito empregadas na Medicina Tradicional Chinesa (ZHENG et al., 2013).

Diversos estudos têm testado a capacidade do gênero Rheum em tratar diferentes quadros clínicos, seja através de extratos produzidos a partir das plantas, ou pela extração química e utilização de alguns de seus compostos bioativos. Revisões de literatura foram publicadas acerca do tema nos últimos anos (CUI et al., 2020; ROKAYA et al., 2012; ZARGAR et al., 2011; ZHENG et al., 2013), porém nenhuma reunia resultados de estudos in vivo ou com seres humanos a respeito das contribuições do gênero ao tratamento e prevenção do diabetes.

1.1 DIABETES MELLITUS - TIPOS, TRATAMENTOS CONVENCIONAIS DISPONÍVEIS E MÉTODOS DE ESTUDO

1.1.1 Definição clínica do diabetes e seus subtipos

O diagnóstico do diabetes ocorre quando o paciente apresenta um ou mais dos seguintes critérios: glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL; glicemia após duas horas da ingestão de 75g de glicose (teste de tolerância oral à glicose) igual ou superior a 200 mg/dL; hemoglobina glicada (HbA1c) equivalente a 6,5% (igual ou superior a 48 mmol/mol); glicemia sem jejum superior a 200 mg/dL combinado com sintomas de hiperglicemia (IDF, 2020).

Existem diferentes tipos de diabetes, classificados conforme sua etiologia, sendo os principais o diabetes tipo I (que apresenta os subtipos A e B), diabetes tipo II e diabetes gestacional (SBD, 2019).

O diabetes tipo I é resultado de uma condição caracterizada pelo ataque às células beta pancreáticas, reduzindo significativamente ou zerando a produção de insulina (IDF, 2020). Divide-se nos subtipos A e B, cuja diferença está na origem da doença: enquanto o DM tipo I A vem de uma condição poligênica que, ao ser ativada por fatores ambientais como infecções virais (incluindo, possivelmente, infecções da mãe durante o período gestacional), componentes da dieta (havendo indícios de que uma introdução precoce a alimentos como leite de vaca e cereal posso ser um fator de risco), ou alterações da microbiota intestinal, desencadeia uma resposta auto-imune que mata as células beta, o tipo I B não possui origem definida (TEDDY, 2008). O início da doença é geralmente abrupto e dá-se mais

comumente na infância ou na fase jovem, e o diagnóstico se dá quando há hiperglicemia combinada com alguns dos seguintes sintomas: sede excessiva, micção frequente, visão turva, suores noturnos, fadiga, fome constante, perda de peso súbita (SBD, 2019).

O diabetes tipo II é o mais comum, correspondendo a 90% dos casos de diabetes ao redor do mundo (IDF, 2020). É caracterizado pelo desenvolvimento de resistência insulínica, que corresponde à resposta deficiente das células à insulina, seguida de um aumento na produção deste hormônio e, com o tempo, à morte das células secretoras de insulina (células beta do pâncreas) e à hiperglicemia (IDF, 2020). Os sintomas do DMT2 são similares aos do DMT1, porém podem ser muito mais brandos, ou mesmo não existirem durante anos, o que faz com que cerca de 30 a 50% dos portadores não sejam diagnosticados. A doença é mais comum em adultos, ainda que a incidência em crianças venha aumentando, e está correlacionada a fatores como obesidade e sobrepeso, estilo de vida, e predisposição multigênica (IDF, 2020). Em todas as populações, mulheres são mais afetadas do que homens (IDF, 2020).

Existem outros tipos de Diabetes Mellitus, como o diabetes gestacional ou aqueles desencadeados pelo uso de determinados fármacos ou por desbalanço endócrino de hormônios antagônicos à insulina, por exemplo (IDF, 2020). Estas outras formas da doença não serão abordadas nesta revisão.

O combate à doença e suas complicações deve ser multifatorial, combinando adequação da dieta, exercícios físicos (adequados ao perfil dos pacientes conforme o tipo de DM que apresentam) e fármacos (MOSES, 2010).

1.1.2 Drogas antidiabéticas e respectivos efeitos adversos

Atualmente há seis classes de drogas antidiabéticas, a saber: biguanidas (como a metformina), sulfonilureias (como a glimepirida) meglitinidas, tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidil-peptidase IV e inibidores da alfa-glucosidase (como a acarbose) (MOSES, 2010).

Elas possuem mecanismos de ação eficientes contra o diabetes, porém também apresentam efeitos adversos como hipoglicemia, perda ou ganho de peso, diarreia, náusea, flatulência, dores abdominais, vômito, dores de cabeça, alterações

em funções hepáticas e infecções no trato respiratório (MOSES, 2010), que, em alguns casos, podem agravar os sintomas do DM (RAAFAT e EL-LAKANY, 2018).

Assim, há a necessidade de buscar alternativas para auxiliar o tratamento do diabetes e evitar a superdosagem destes fármacos.

1.1.3 Métodos de estudo do diabetes

Estudos científicos para acessar informações sobre o diabetes são realizados via métodos in vitro e in vivo (DEWANGAN et al., 2017), sendo que o primeiro trabalha com culturas de células e o último compreende tanto estudos com animais quanto com seres humanos (PATEIRO et al., 2020).

Pateiro et al. (2020) afirmam que, apesar dos estudos in vitro serem eficientes na previsão de mecanismos in vivo, já que são capazes de verificar múltiplas condições, os estudos in vivo se fazem necessários para validar os achados obtidos em modelos celulares, sendo mais realistas na avaliação de efeitos sobre a saúde.

A maior parte dos experimentos com animais para estudar o diabetes utiliza roedores, devido ao ciclo de vida curto, tamanho reduzido e custo acessível (DEWANGAN et al., 2017). Alguns animais apresentam mutações genéticas espontâneas que levam ao desenvolvimento de quadros de obesidade e diabetes em poucas semanas de vida, a exemplo dos camundongos ob/ob e db/db, que apresentam, respectivamente, deficiência de leptina e deficiência do receptor de leptina (DEWANGAN et al., 2017).

A utilização de animais não-mutantes em experimentos com diabetes exige induzir a doença nos animais, sendo os modelos de indução disponíveis: viral, cirúrgico e químico (DEWANGAN et al., 2017). A indução química é feita principalmente através da administração dos fármacos estreptozotocina (69% dos casos) e aloxana (31% dos casos), mas conta com outras alternativas, como ditizona, glutamato monossódico, anticorpos contra insulina e nitrilotriacetato férrico (DEWANGAN et al., 2017). Os métodos medicamentosos ou sua associação com privação do sono, dieta hiperlipídica e hipercalórica ou regulação neuroendócrina são capazes de induzir o diabetes pois sua administração por tempo prolongado danifica as células-β, levando à resistência insulínica (CUI et al., 2019; NAIDOO e ISLAM, 2004; RADENKOVIC, STOJANOVIC e PROTRAN, 2016).

Ainda que os modelos animais sejam de grande valia para a ciência, consistindo em um passo anterior a testes com seres humanos, um número reduzido dos resultados por eles obtidos se traduz em benefícios clínicos a seres humanos (GURUSAMY et al. , 2021). As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2019 e 2020 (SBD, 2019) definem os seguintes graus de recomendação para o uso de diferentes tipos de artigos científicos para o embasamento da prática clínica:

> "A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência;
> B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
> C. Relatos de casos – estudos não controlados.
> D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais."
> SBD (2019), p. 7.

Assim, os resultados promissores obtidos em estudos com animais não devem diretamente orientar a prática clínica, e sim, indicar a direção de condução de ensaios clínicos.

1.2 GÊNERO *RHEUM* - CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS, DISTRIBUIÇÃO, USOS E COMPOSTOS BIOATIVOS

O gênero *Rheum* L. pertence à família Polygonaceae e é composto de 44 espécies reconhecidas, mais 38 cuja taxonomia ainda encontra-se não-resolvida (PLANT LIST, 2021). São plantas herbáceas, perenes, com rizomas curtos e espessos (ZHENG et al., 2013), e com disposição das folhas formando um tubo que envolve o caule (ócrea) (SOUZA e LORENZI, 2012). Todas são popularmente denominadas "ruibarbo" (ZHENG et al., 2013).

O termo *ruibarbo* vem do latim *rha-barbarum*, e originou-se do fato de os antigos romanos terem trazido a planta de terras "bárbaras" (daí *barbarum*), cruzando, para tal trajeto, o Rio Volga, também chamado *Rio Rha* (ZARGAR et al., 2011).

Apesar do gênero ter origem na China, local que ainda abriga 41 de suas espécies, seu cultivo espalhou-se para a Índia, Rússia, Europa e América do Norte (ZHENG et al., 2013). Os pecíolos do ruibarbo são empregados na culinária em

sobremesas como *crumbles*[1], geléias e molhos (ZARGAR et al., 2011), como no caso da espécie *Rheum rhabarbarum*, consumida como alimento nos Estados Unidos e na Inglaterra (ZHENG et al., 2013). Suas folhas não são ingeridas devido à presença de oxalato de potássio em sua composição, que pode causar envenenamento e até o óbito de pessoas com sensibilidade a ácidos oxálicos (ZARGAR et al., 2011).

É amplamente utilizado na Medicina Tradicional Chinesa, constando em um número estimado de 800 preparações medicinais com funções diversas, porém apenas três espécies são consideradas ruibarbos oficiais pela Farmacopeia Chinesa de 2010: *R. palmatum*, *R. tanguticum* e *R. officinale* (ZHENG et al., 2013).

Outras medicinas tradicionais, entretanto, utilizam outras espécies do gênero, tais como *Rheum australe* Don., mencionado em textos antigos da Ayurveda (medicina tradicional indiana) para o tratamento de problemas estomacais, gastrite, doenças hepáticas, problemas menstruais e para a purificação do sangue (ROKAYA et al., 2012). *R. emodi* Wall. ex Meisn. and *R. webbianum* Royle são utilizadas também pela medicina indiana, enquanto *R. ribes* L. and *R. turkestanicum* têm lugar na medicina tradicional iraniana (GHORBANI, 2019).

Entre as espécies de *Rheum* tradicionalmente usadas no tratamento do diabetes estão *Rheum ribes* Linn, encontrada na Turquia, Irã, Paquistão, Afeganistão e Rússia (NAQISHBANDI et al., 2009), *Rheum nobile* (GUPTA et al., 2017), *Rheum palmatum* (WANG et al., 2017), e outras.

A verificação da eficácia de plantas medicinais em combater ou amenizar doenças diversas têm sido feita por meio de estudos científicos. Pesquisas desta natureza avaliam o efeito de extratos de plantas e/ou compostos bioativos delas extraídos sobre células, animais ou seres humanos.

Compostos bioativos são definidos por Galanakis (2017) como fitoquímicos presentes em alimentos, capazes de promover efeitos positivos sobre a saúde (como ação antioxidante, indução ou inibição de enzimas, inibição de receptores, indução ou inibição de expressão gênica) via regulação de funções metabólicas.

---

[1] *Crumble* é uma sobremesa de frutas cobertas com uma mistura de farinha, manteiga e açúcar esfareladas em pequenos pedaços. É assada e consumida quente. Fonte: Cambridge Dictionary. Disponível em: <https://dictionary.cambridge.org/us/dictionary/english/crumble>. Acesso em 13/03/2021.

No ruibarbo, diversos compostos bioativos já foram encontrados, pertencentes a seis classes estruturais: antraquinonas, antronas, estilbenos, flavonoides, acil glicosídeos e pironas (ZHENG et al., 2013). Na espécie *Rheum ribes*, várias antraquinonas e estilbenos foram identificados como principais compostos químicos das raízes (NAQISHBANDI et al., 2009). Os rizomas de *Rheum emodi* Wall. ex Meissn apresentam estilbenos como a raponticina que aparenta ter efeito antidiabético (RADHIKA; KRISHNAKUMARI; SUDARSANAM, 2010).

Entretanto, há ainda lacunas científicas quanto à relação do ruibarbo e seus compostos bioativos com efeitos antidiabéticos, de modo que faz-se necessário reunir os estudos desta área.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Verificar se espécies do gênero *Rheum* e seus compostos bioativos apresentam efeitos promissores no tratamento, prevenção e/ou atenuação das complicações do diabetes mellitus.

1.3.2 Objetivos específicos

a) Verificar os efeitos de *Rheum spp.* e compostos bioativos no controle do diabetes em animais;
b) Verificar os efeitos de *Rheum spp.* e compostos bioativos no controle do diabetes em seres humanos.

1.4 METODOLOGIA

A revisão foi realizada sobre publicações em periódicos buscadas nas bases de dados Science Direct, Scopus e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores, na língua inglesa: “blood glucose” (glicose sanguínea), “diabetes” (diabetes), “energy metabolism” (metabolismo energético), “insulin resistance”

(resistência insulínica), cada um combinado com ""rhubarb" (ruibarbo) OR "Rheum" OR "dahuang[2]". A última busca se deu em agosto de 2020.

Dos resultados obtidos, foram selecionados, via leitura do título e resumo, apenas artigos de pesquisa, publicados em qualquer data, que contivessem resultados de estudos *in vivo* e que tratassem da relação entre plantas e compostos do gênero *Rheum sp.* e o diabetes mellitus. Estes artigos foram tabulados e categorizados conforme o tipo do estudo em "estudos com animais" e "estudos com seres humanos".

Em uma segunda triagem, foram excluídos os artigos cuja espécie de ruibarbo (*Rheum sp.*) não foi identificada ou cujos materiais testados consistiam em preparações poli-herbais. Foram mantidos na revisão estudos que utilizaram espécies identificadas de *Rheum sp*., compostos bioativos extraídos diretamente de uma espécie de *Rheum sp*. ou compostos bioativos-padrão adquiridos de laboratórios mas que têm peso importante na composição química de espécies de *Rheum sp.* (de acordo com revisões anteriores a respeito da composição química do gênero).

Os materiais foram estudados e tópicos principais foram identificados, cada um descrito no item 2 (Desenvolvimento) desta revisão. As informações encontradas sobre cada tópico foram confrontadas, a fim de se estabelecer relações e conclusões a respeito das potenciais contribuições e limitações do uso do gênero *Rheum sp.* no tratamento e prevenção do Diabetes Mellitus.

---

[2] O termo "Dahuang" é utilizado para classificar as espécies *R. tanguticum*, *R. palmatum* and *R. officinale,* constando na Farmacopeia Chinesa de 2015. Fonte: XIONG, F. et al. Non-target metabolomics revealed the differences between *Rh. tangicum* plants growing under canopy and open habitats. *BMC Plant Biology*. (2021) 21:119. 13 p.

2 DESENVOLVIMENTO

As buscas e triagens dos materiais resultaram na seleção de 26 artigos de pesquisa, dos quais 23 apresentaram resultados de estudos experimentais com animais, e apenas três, de pesquisas clínicas com seres humanos, conforme esquematizado na Figura 1.

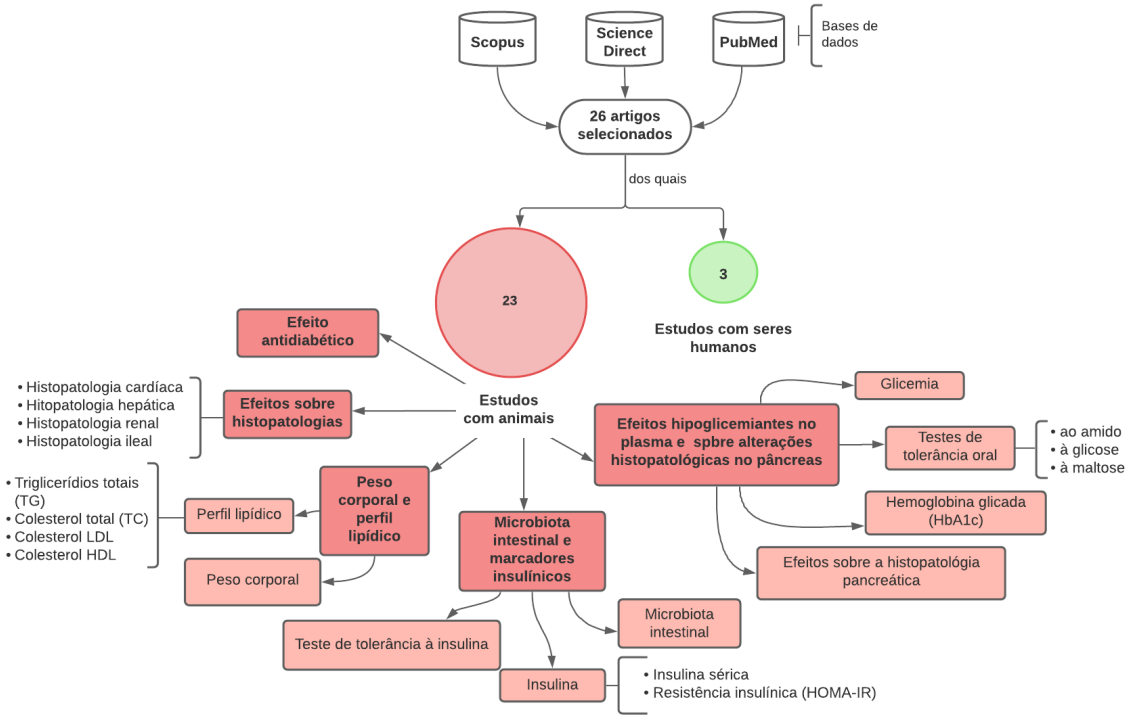

Figura 1. Fluxograma esquematizando os resultados da busca bibliográfica realizada, no qual o conteúdo dos quadros em vermelho corresponde aos tópicos abordados nesta revisão. Fonte: a autora, 2021

Os estudos com animais utilizaram, em sua maioria, ratos e camundongos, e alguns coelhos, sendo que alguns eram normoglicêmicos (NAQISHBNDI et al., 2009; OZBEK et al., 2004; KASABRI; AFIFI; HAMDAN, 2011; GUPTA et al., 2017), outros, de linhagens mutantes diabéticas (WEI et al., 2020; LIU et al., 2013), e, a maioria, com diabetes induzida em animais saudáveis via aloxana (RAAFAT; ABOU-ELA; EL-LAKANY, 2014; RAAFAT; EL-LAKANY, 2018; BHAT et al., 2018; OZBEK et al., 2004; AL-BAYATY; AL-REKABI; AL-SHATTY, 2006; RADHIKA; KRISHNAKUMARI; SUDARSANAM, 2010), estreptozotocina (HOSSEINI et al., 2017; CHEN; WANG, 2010; HAJZADEH et al., 2017; CUI et al., 2019; CHEN et al., 2008; BAE et al., 2015; CHENG et al., 2019; ARVINDEKAR et al., 2015; XUE;

DING; LIU, 2010) e/ou alimentação com dieta rica em gorduras (HFD) (CUI et al., 2019; CHENG et al., 2019). Os materiais testados variaram entre extratos alcoólicos e aquosos das espécies de *Rheum* utilizadas, alguns de seus compostos isolados e compostos padrões adquiridos cuja sua presença no ruibarbo já foi evidenciada por trabalhos anteriores.

Muitos estudos incluíram nos experimentos grupos controles que receberam drogas antidiabéticas convencionais, a saber: metformina, acarbose, glimepirida e glibenclamida. Outros testaram a combinação fármaco-planta, comparando o potencial antidiabético medido aquele conferido pelas respectivas drogas convencionais isoladamente (CAO et al., 2016; LIU et al., 2013; XUE; DING; LIU, 2010; WEI et al., 2020; JING; BAI; YIN, 2017).

Mais detalhes acerca de cada estudo encontram-se compilados na Tabela 1.

TABELA 1 - ESTUDOS EXPERIMENTAIS COM ANIMAIS

Espécie experimental	**DM - Método de indução**	**Material utilizado**	**Forma de utilização**	**Tópicos estudados**	**Referência**
Trabalhos utilizando plantas com espécie determinada					
Camundongos Swiss-Webster	a) Experimento de DM: aloxana, três injeções IP, 180 mg/kg PC b) Experimento com normoglicêmicos	*Rheum ribes*	Extrato aquoso, RRF, rutina isolada	Glicemia, prevenção do DM	Raafat; Abou-Ela; El-Lakany, 2014
Camundongos Swiss-Webster	Aloxana, 180 mg/kg PC	*Rheum ribes*	Extrato aquoso sozinho e combinado com MET	Glicemia, HbA1c, insulina sérica	Raafat; El-Lakany, 2018
Camundongos NMRI	DM não induzido	*Rheum ribes* (raízes)	Extratos etanólico, clorofórmico e aquoso	Glicemia	Naqishbandi et al., 2009
Ratos Wistar	Estreptozotocina, injeção IP, 65 mg/kg PC	*Rheum turkestanicum* (raízes)	Extrato hidroalcoólico	Glicemia, HbA1c	Hosseini et al., 2017
Ratos Wistar	Aloxana, injeção IP, 150 mg/Kg PC	*Rheum spiciformis*	Extratos metanólico e aquoso	Glicemia, peso corporal, TC, LDL	Bhat et al., 2018
Ratos Wistar	Estreptozotocina, injeção IP, 60 mg/kg PC	*Rheum franzenbachii* Münt (raízes e rizomas)	Extrato etanólico	Glicemia	Chen; Wang, 2010

TABELA 1 - ESTUDOS EXPERIMENTAIS COM ANIMAIS CONTINUA

Espécie experimental	DM - Método de indução	Material utilizado	Forma de utilização	Tópicos estudados	Referência
Trabalhos utilizando plantas com espécie determinada					
Camundongo Swiss albino	a) Experimento de DM: Aloxana, 3 injeções IP, 480 m/kg PC b) Experimento com normoglicêmicos	*Rheum ribes* (raízes)	Extrato aquoso	Glicemia	Ozbek et al., 2004
Ratos Sprague–Dawley	DM não induzido	*Rheum ribes* (raízes e rizomas)	Extrato aquoso	Tolerância oral (amido e glicose)	Kasabri; Afifi; Hamdan, 2011
Ratos	DM não induzido	*Rheum nobile*	Rizomas	Glicemia	Gupta et al., 2017
Ratos Wistar	Estreptozotocina, injeção IP, 55 mg/kg PC	*Rheum turkestanicum* (rizomas)	Extrato de decocção	Glicemia, TC	Hadjzadeh et al., 2017
Coelhos (*Oryctologus caniculas*)	Aloxana, procedimento não informado	*Rheum ribes*	Extrato etanólico	Glicemia	Al-Bayaty; Al-Rekabi; Al-Shatty, 2006
Ratos Wistar	Aloxana, injeção IP, 150 mg/ kg PC	*Rheum emodi* (rizomas)	Extrato etanólico	Glicemia	Radhika; Krishnakumari; Sudarsanam, 2010
Trabalhos utilizando compostos isolados diretamente de plantas *Rheum spp.*					
Camundongos KK/Ay	DM não induzido	*Rheum franzenbachii* Munt (rizomas)	Raponticina do extrato	Glicemia, tolerância oral (glicose), insulina sérica, TG, LDL, TC	Chen et al., 2009
Ratos Sprague-Dawley	Dieta rica em sacarose (20% de gordura, 20% de sacarose e 2,5% de colesterol), por 12 semanas + estreptozotocina, injeção IP, 35 mg/kg PC	*Rheum palmatum*	PAGR	Glicemia, HOMA-IR, peso corporal, efeitos sobre a microbiota, histopatologias ileal e pancreática	Cui et al., 2019
Camundongos C57BL/6	Estreptozotocina, 40 mg/kg/dia, 5 dias, injeções na cauda	*Rheum palmatum*	Emodina purificada	Prevenção do DM	Bae et al., 2015
Ratos Sprague-Dawley	HFD (amido de milho 60%, caseína 20%, óleo de soja 20%) por 6 semanas + estreptozotocina; 2 injeções IP, 30mg/kg PC, em dias alternados	*Rheum palmatum* (raízes)	PAGR (contendo emodina, aloe-emodina e crisofanol)	Glicemia, TC, TG, histopatologias hepática, renal e pancreática	Cheng et al., 2019

A 1 - ESTUDOS EXPERIMENTAIS COM ANIMAIS CONTINUA

Espécie experimental	DM - Método de indução	Material utilizado	Forma de utilização	Tópicos estudados	Referência
Trabalhos utilizando compostos isolados diretamente de plantas *Rheum spp.*					
Ratos Wistar albinos	Estreptozotocina, injeção IP única de 70 mg	*Rheum emodi* Wall. ex Meissn	Crisofanol, fisciona, emodina, aloe-emodina e reína	Glicemia, HOMA-IR, peso corporal	Arvindekar et al., 2015
Trabalhos utilizando compostos padrão comercial					
Ratos Sprague-Dawley	IR induzida por HFD (45% gordura)		Emodina		Cao et al., 2016
Ratos Wistar	Nefropatia diabética induzida via estreptozotocina, injeção IP, 60 mg/kg PC		Emodina	Glicemia, histopatologia renal	Jing; Bai; Yin, 2017
Camundongos db/db com histórico C57BL6	Já têm DM por mutação genética		Reína	Glicemia e tolerância oral (glicose)	Liu et al., 2013
Camundongos C57/BL6J	Estreptozotocina, injeção IP, 120 mg/kg PC		Emodina	Glicemia, tolerância oral (glicose), sensibilidade à insulina, TG, TC, HDL	Xue; Ding; Liu, 2010
Camundongos Balb/c e ob/ob	Já têm DM por mutação genética		Emodina		Wang et al., 2017
Camundongos db/db e C57BL/Ks (tipo selvagem)	Já têm DM por mutação genética		Senosídeo A	Glicemia, IR, perfil lipídico, peso corporal, efeitos sobre a microbiota	Wei et al., 2020

Nota: PAGR, do inglês, *purified anthraquinone glycoside from* Rheum palmatum, que em portugês significa (em tradução livre) antraquinona-glicosídeo purificada de *Rheum palmatum*.
Fonte: A autora, com base nos estudos sistematizados (2021).

2.1 EFEITOS HIPOGLICEMIANTES NO PLASMA SANGUÍNEO E SOBRE HISTOPATOLOGIAS PANCREÁTICAS

A glicemia em jejum e o teste de tolerância oral à glicose são duas medidas importantes do diagnóstico do diabetes e da condição hiperglicêmica que comumente o antecede, chamada de “pré-diabetes”, “hiperglicemia não-diabética” e “hiperglicemia intermediária" (IDF, 2020). Pacientes com tolerância à glicose diminuída e aqueles com glicemia de jejum prejudicada que progridem para o diabetes tipo 2 após cinco anos compõem cerca de 26% e 50% dos casos, respectivamente (IDF, 2020). Por isso, a detecção desta condição chamada pré-diabética é importante na prevenção do desenvolvimento do diabetes tipo 2.

Apesar de os detalhes do mecanismo que leva à hiperglicemia crônica ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 ainda não estarem completamente elucidados (LIU et al., 2013), estudos *in vitro* mostram que a alta concentração de glicose no sangue acarreta aumento na produção da citocina pró-inflamatória interleucina 1-β (IL 1-β) que ativa o fator de transcrição NF-κB, aumentando a expressão de Fas e levando à apoptose ou ao mau-funcionamento de células β do pâncreas (MAEDLER et al., 2002). O ligante Fas, que age como um dos desencadeadores do processo apoptótico via ligação com o receptor da morte tipo Fas, também tem sua expressão aumentada em decorrência do estresse oxidativo (PAROLIN e REASON, 2001), o qual por sua vez tem a hiperglicemia como uma de suas causas (RAAFAT e EL-LAKANY, 2018). Este processo é chamado de glicotoxicidade (LIU et al., 2013), e a falência de células β-pancreáticas culmina na redução da produção e liberação de insulina pelo pâncreas (MAEDLER et al., 2002), que podem ser evidenciadas através de observações histológicas do tecido (CUI et al., 2019; CHENG et al., 2019).

O monitoramento da hemoglobina glicada (HbA1c), medida que expressa a glicação cumulativa do eritrócito ao longo do tempo (ZHANG et al., 2011), também é essencial para o controle da doença, uma vez que auxilia na avaliação do risco de desenvolvimento de complicações em pacientes diabéticos (RAAFAT e EL-LAKANY, 2018). Os resultados compilados por Moses (2010) demonstraram que a redução da HbA1c em 1% em pacientes humanos diabéticos esteve associada a uma redução de 21% nas mortes relacionadas à doença, e de 14% do número de infartos do miocárdio nesses pacientes.

Em alguns animais experimentais diabéticos, a exemplo dos camundongos, as seguintes características ocorrem em pelo menos alguma fase do desenvolvimento da doença: hiperglicemia, altos níveis de insulina plasmática (hiperinsulinemia) e obesidade (HERBERG; COLEMAN, 1977). Em algumas espécies, porém, o desenvolvimento destes sintomas é seguido por um estágio de tendência à normalização dos parâmetros desregulados, o que não é visto no caso humano, e, portanto, não faz dos modelos animais o mecanismo ideal para prever a reação em seres humanos sob qualquer circunstância (HERBERG; COLEMAN, 1977). Além disso, a intensidade dos sintomas acima mencionados é influenciada pelo sexo e linhagem dos animais. Os camundongos amarelos machos, por

exemplo, são 33% mais pesados do que os não amarelos, enquanto que para as fêmeas essa diferença cresce para 62%.

Os itens a seguir apresentam uma compilação dos resultados a respeito do efeito de *Rheum spp.* na glicemia, hemoglobina glicada, tolerância a açúcares e histopatologia pancreática de animais, encontrados nos artigos selecionados.

2.1.1 Glicemia

A maior parte dos estudos compilados mediu os níveis de glicose sanguínea dos animais, dado a importância deste quadro na própria definição do diabetes. Raafat, Abou-Ela e El-Lakany (2014) compararam o efeito da droga glibenclamida (5 mg/kg), com o do extrato aquoso de *R. ribes* em três diferentes doses (12.5, 25 e 50 mg/kg), e com o de uma fração do extrato de *R. ribes* rica em rutina (RFR) (5 mg/kg), e de rutina dissolvida em dimetilsulfóxido (doses de 10, 30 e 90 mg/kg) sobre os níveis de glicose sanguínea de camundongos normoglicêmicos e com diabetes induzida por aloxana.

Nos animais normoglicêmicos, enquanto a glibenclamida levou a uma queda significativa nos níveis de glicose em todos os tempos observados (9,5% após 1 h, 20,2% após 2 h e 27,4% após 6 h), os demais tratamentos só produziram efeitos significativos após 6h decorridas da administração. Nos grupos que receberam o extrato aquoso de *R. ribes,* a dose de 50 mg/kg foi responsável pela redução mais significativa na glicemia (21,6%, contra 15,6% da dose de 12,5 mg/kg e 5,4% da de 25 mg/kg). Nos grupos que receberam rutina, as reduções significativas foram de 13,6% para 10 mg/kg, 24,7% para 30 mg/kg e 32,3% para 90 mg/kg (todas após 6h da administração) (RAAFAT; ABOU-ELA; EL-LAKANY, 2014).

Nos camundongos com diabetes induzida, a glibenclamida reduziu os níveis de glicose após 2 e 6h decorridas da administração. O extrato de *R. ribes* promoveu redução significativa após 6h em todas as doses (6% para 12,5 mg/kg, 12,6% para 25 mg/kg e 57,8% para 50 mg/kg) (RAAFAT; ABOU-ELA; EL-LAKANY, 2014). O extrato RRF reduziu significativamente a glicose dos animais para 33% após 2h e para 46,1% após 6h, enquanto a rutina reduziu significativamente nas três doses (para 12,6%, 29,8% e 45,4%, respectivamente) após 6h (RAAFAT; ABOU-ELA; EL-LAKANY, 2014).

Os autores verificaram, ainda, efeitos subagudos dos mesmos materiais nos

camundongos diabéticos, através da administração ao longo de 8 dias. A dose mais alta do extrato de *R. ribes* foi a que mais reduziu a glicemia dos animais ao oitavo dia em relação ao controle diabético. A fração de *R. ribes* rica em rutina (RRF) reduziu a glicemia significativamente ao oitavo dia, indo para 49% da medida apresentada pelo controle diabético. A rutina promoveu redução significativa nas três doses testadas, levando à glicemia dos animais ao 26, 30,9 e 34,1%, respectivamente, do apresentado pelo controle diabético ao oitavo dia (RAAFAT; ABOU-ELA; EL-LAKANY, 2014).

Ozbek et al. (2004), por outro lado, avaliarem o potencial hipoglicêmico do extrato aquoso de *R. ribes* (5 mg/kg); não encontraram redução significativa na glicemia de jejum de camundongos saudáveis, apenas nos diabéticos - a destes, porém, reduziu em todos os tempos testados (1h, 2h, 4h e 24h).

Em outro estudo, de Raafat e El-Lakany (2018), a combinação da metformina com extrato de *R. ribes* (dose de 25 mg/kg de metformina e 50 mg/kg de extrato de *R. ribes*) administrada a camundongos diabéticos reduziu a glicemia em 51,8%. Essa redução foi mais intensa e significativa do que a da metformina (25,6% na dose de 25 mg/kg) e a do extrato da planta (45,4%; dose de 50 mg/kg) em separado, após seis horas da administração.

Estes resultados mostram que a espécie *Rheum ribes* apresenta bom potencial hipoglicêmiante em animais diabéticos, porém mais estudos são necessários para a obtenção de conclusões sobre sua atuação na glicemia de animais saudáveis.

O estudo de Al-Bayaty, Al-Rekabi e Al-Shatty (2006) comparou efeitos hipoglicemiante de dois extratos de *R. ribes*: suspensão de farinha de rizoma cru (nas doses 25, 50 and 100mg/kg) e extrato alcoólico (nas doses 1; 1,5; e 2 ml/kg) em coelhos diabéticos. Após 10 dias decorridos da administração, os grupos que receberam o extrato alcoólico nas doses de 1,5 ml/kg e 2 ml/kg tiveram significativa redução ($p<0.05$) nos níveis sanguíneos de glicose em relação aos níveis glicêmicos apresentados antes da administração dos fármacos e em relação ao controle diabético. Porém, os mesmos decréscimos não foram significativos em relação ao controle normoglicêmico, nem aos níveis glicêmicos de cada grupo na etapa anterior a indução do diabetes.

O trabalho realizado por Hosseini et al. (2017) avaliou o efeito do extrato hidroalcoólico de raízes de *R. turkestanicum* sobre ratos com diabetes induzido por

estreptozotocina. As três doses de extrato administradas (100, 200 and 300 mg/kg) reduziram significativamente a glicemia de jejum para, respectivamente, 195±4 mg/dL ($p<0.01$), 164±5 mg/dL ($p<0.001$) e 135±6 mg/dL ($p<0.001$). Hadjzadeh et al. (2017), porém, não obtiveram resultados significativos sobre a glicemia de ratos diabéticos aplicando o extrato da decocção do rizoma da mesma planta (*R. turkestanicum*), mesmo mediante o uso de doses maiores (200, 400 e 600 mg/kg durante três semanas). Mais estudos com esta espécie se fazem necessários para maiores conclusões a respeito de seu potencial hipoglicêmico.

Extratos da espécie *R. franzenbachii* foram administrados por Bhat et al. (2018) (extrato metanólico), e por Chen e Wang (2010) (extrato etanólico) em ratos com diabetes induzido. Em Bhat et al. (2018), em um período de 14 dias, a glicose sanguínea dos animais reduziu significativamente ($p<0.0001$), indo de 359.9±8.2 a 209.5±8.5mg/dl (dose de 50mg/kg) e de 354.7 ± 13.3 à 162.5 ± 7.4mg/dl (dose de 100mg/kg). A redução foi comparável à promovida pela droga glibenclamida (dose de 20 mg/dl) (BHAT et al., 2018). Chen e Wang (2010), dentro do mesmo tempo, também observaram quedas significativas nos níveis de glicose sanguínea dos animais, sendo que os animais tratados com metformina (500 mg/kg) e com a dose mais elevada do extrato de *R. franzenbachii* (500 mg/kg) apresentaram as maiores quedas (70,1 e 65,8%, respectivamente), enquanto os tratados com as doses média (250mg/kg) e baixa (125 mg/kg) do extrato apresentaram redução, respectivamente, de 27 e 58,7%.

Raponticina, um composto extraído de *R. franzenbachii*, foi administrado por Chen et al. (2009) a camundongos diabéticos e promoveu significativa redução da glicemia sob a dose de 125 mg/kg, e manteve-a estável por horas após a administração.

O composto PAGR (antraquinona-glicosídio purificado a partir de *R. palmatum* L.) foi testado quanto ao potencial hipoglicêmico por Cui et al. (2019) e por Cheng et al. (2019) em ratos induzidamente diabéticos. Ambos os estudos resultaram em reduções significativas nos níveis de glicose sanguínea para os animais tratados com o composto (CUI et al., 2019; CHENG et al., 2019). Cui et al. (2019) observaram uma redução dose-dependente, sendo as doses de 100 mg/kg (baixa) e de 400 mg/kg (alta). Cheng et al. (2019) também registraram redução significativa dos níveis da glicemia de jejum após seis semanas, sendo que o grupo que recebeu a dose mais alta tinha voltado à sua glicemia normal (prévia à indução

do diabetes).

A emodina é um composto amplamente estudado por seu potencial terapêutico. Xue, Ding e Liu (2010) administraram emodina à dose de 1,5 mg/kg durante três semanas, verificando redução significativa na glicemia de ratos com nefropatia diabética, em comparação ao grupo controle diabético (não tratado). Cao et al. (2019), observaram, em ratos resistentes à insulina, reduções significativas de 7% e 17% para as doses baixa (25 mg/kg) e alta (100 mg/kg) de emodina, respectivamente. Jing, Bai e Yin (2017) também observaram reduções significativas na glicose sanguínea dos camundongos diabéticos tratados com o composto (60 mg/kg) em relação ao controle diabético (não tratado). Estas evidências apontam a emodina como potencial agente hipoglicemiante.

Reína é outro composto que pode ser isolado a partir de plantas do gênero *Rheum*. Liu et al. (2013) trataram camundongos de linhagem diabética (db/db) com 120 mg/kg de reína por 8 semanas, verificando semanalmente a glicemia de jejum, e observando significativa redução em relação ao controle diabético, e manutenção da glicemia estável por quatro semanas após o fim da administração. O composto parece, então, ter um efeito hipoglicemiante prolongado.

O estudo de Wei et al. (2020) verificou a redução significativa da glicose sanguínea de camundongos diabéticos (db/db) após a administração do composto senosídeo A por 12 semanas. A redução foi dose-dependente, e as duas doses aplicadas foram 25 mg/kg e 50 mg/kg.

Gupta et al. (2017) testaram os efeitos hipoglicemiantes agudos do extrato de *R. nobile* nas doses de 250 e 400 mg/kg em ratos normoglicêmicos, mostrando um potencial menor ao da droga glipizida, mas ainda altamente significativo. As doses de *R. nobile* promoveram uma redução na glicose sanguínea dos animais em, respectivamente, 25,53% ($p<0.0002$) e 31,43% ($p<0.0005$), contra 38,78% ($p<0.0001$) de redução promovida pela glipizida.

Da mesma forma, Naqishbandi et al. (2009) averiguaram que o extrato aquoso de *R. ribes* administrado em dose de 50mg/kg apresentou efeito hipoglicemiante significativo sobre camundongos normoglicêmicos.

Ao que os estudos indicam, o gênero *Rheum* apresenta diversas espécies e compostos bioquímicos com relevante potencial antidiabético. Na maior parte dos estudos, o efeito hipoglicemiante foi dose dependente, e, em alguns, comparável ao de fármacos antidiabéticos convencionais.

2.1.2 Testes de tolerância oral

A fim de medir a tolerância à glicose dos animais, diferentes estudos empregaram testes de tolerância com diferentes carboidratos.

O teste de tolerância oral ao amido foi realizado por Kasabri, Afifi e Hamdan (2011), com o intuito de comparar o potencial hipoglicemiante de diferentes extratos aquosos de plantas, entre elas, *R. ribes*, com drogas antidiabéticas convencionais em ratos normoglicêmicos. Aos animais foi administrado amido de milho na dose de 3 g/kg de peso corporal após 30 minutos decorridos da aferição dos níveis sanguíneos de glicose e da administração dos extratos de plantas nas doses 125, 250 e 500 mg/kg de peso corporal. A aferição da glicemia foi repetida após 45, 90 e 135 minutos da administração do amido, verificando-se que *R. ribes* promoveu redução significativa a 45 min (36.7% ± 14.2; $p<0.001$) e a 135 min (45.4% ± 11.9, $p<0.001$) na dose 125 mg/kg de peso corporal. Os resultados foram comparáveis aos da acarbose (40.6% ± 6.6 e 44.7% ± 12.6, para os respectivos tempos; $p<0.05$).

O teste de tolerância oral à glicose em ratos normoglicêmicos seguiu a mesma metodologia do teste de tolerância ao amido (KASABRI; AFIFI; HAMDAN, 2011), apenas substituindo-o por glicose monoidratada. Neste estudo, no lugar da acarbose utilizou-se metformina (300 mg/kg de peso corporal) e glipizida (600 g/kg de peso corporal) (KASABRI; AFIFI; HAMDAN, 2011). Entretanto, diferente do resultado obtido para o teste anterior, os extratos aquosos de *R. ribes* não promoveram nenhum efeito hipoglicemiante agudo significativo nos animais em comparação com o grupo controle.

No entanto, Chen & Wang (2010) testaram o extrato de *R. franzenbachii* Münt., após administração de glicose (2 g/kg de peso corporal) e por via oral seguida de avaliação dos níveis plasmáticos nos tempos de 0, 30, 60 e 120 minutos. A glicose sérica aumentou significativamente em todos os grupos testados (controle normal, controle diabético, grupo tratado com metformina, e grupos tratados com diferentes dosagens de extrato - 125 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg de peso corporal) após a carga de glicose. O pico de glicose foi atingido aos 30 minutos, e após isso foi reduzindo. A queda foi significativa após 120 minutos em todos os grupos que testaram o extrato, com redução de 13,3% em 125 mg/kg, 14,7% em 250 mg/kg e 21,3% em 500 mg/kg. A redução promovida pelo extrato a 500 mg/kg

foi próxima à redução produzida pela metformina (27,4%)na mesma dosagem.

Um composto isolado, denominado raponticina, extraído dessa mesma espécie (*R. franzenbachii* Münt.) foi testado em camundongos diabéticos. A dose de 125 mg/kg promoveu reduções significativas da glicemia em todos os tempos observados (0, 30, 60 e 120 minutos dada a administração) no teste de tolerância oral à glicose. Os camundongos tratados apresentaram redução constante e acentuada da glicose sérica e a insulina plasmática foi substancialmente reduzida. No entanto, os camundongos diabéticos controle não apresentaram mudanças significativas. Isso sugere que a raponticina seja um potente agente hipoglicemiante (CHEN et al., 2009).

Alguns estudos testaram as antraquinonas de forma isolada, como é o caso de Liu et al. (2013), que avaliaram o composto reína. Após a administração oral de glicose nos camundongos, as amostras de sangue foram coletadas da veia da cauda nos tempos de 0, 30, 60 e 120 minutos. O resultado demonstrou que apesar do peso corporal dos roedores tratados com reína (120 mg/kg) ter reduzido em comparação com os que não foram tratados, a administração da antraquinona melhorou a intolerância à glicose, demonstrando ser efetiva. O estudo de Xue, Ding & Liu (2010) também avaliou uma antraquinona, a emodina, isolada da espécie *R. palmatum*. Após a administração de glicose, as amostras de sangue foram colhidas dos camundongos nos tempos de 0, 30, 60, 90 e 120 minutos. A glicose sérica no grupo diabético apresentou o pico aos 60 min e depois reduziu lentamente, enquanto o grupo tratado com emodina apresentou o pico aos 30 min, seguida de uma redução significativa. Isso mostra que camundongos diabéticos podem melhorar a tolerância à glicose de forma significativa quando tratados com emodina.

Na pesquisa feita por Arvindekar et al. (2015) também foram avaliadas cinco antraquinonas isoladas de *R. emodi*. Os animais foram divididos em três grupos: normal, controle diabético e tratados; sendo o último subdividido em “tratado com”: emodina, reína, aloe-emodina, fisciona e crisofanol. O sangue foi coletado para o OGTT nos intervalos de tempo definidos (0, 30, 60 e 120 minutos). Ao final de 2h, emodina, reína, fisciona e crisofanol foram capazes de reduzir a glicose em quase 150 mg/dl quando comparados ao controle diabético, demonstrando forte atividade anti-hiperglicêmica. Além disso, a aloe-emodina foi a antraquinona mais potente e estatisticamente mais significativa ($p<0,05$), levando o nível de glicose sérica para abaixo do valor inicial em 84 mg/dl após 2h. Os resultados mostraram que as

antraquinonas de *R. ribes* mais hipoglicêmicas são, nesta ordem: aloe-emodina, reína, emodina, fisciona e crisofanol.

O estudo de Arvindekar et al. (2015) avaliou a carga de maltose oral em ratos Wistar albinos divididos em cinco grupos de três animais cada: grupo normal, controle positivo utilizando acarbose (60 mg/kg peso corporal), controle diabético, e dois grupos que receberam emodina obtida a partir de *Rheum emodi* (o primeiro em dose de 1 mg/kg e o segundo em 2 mg/kg de peso corporal). Cada animal recebeu 3 mg/g de peso corporal de maltose após a aplicação dos demais fármacos. A glicemia foi aferida após 0, 30, 60, 90 e 120 minutos. Os três tratamentos (acarbose e as duas doses de emodina) se mostraram eficientes na prevenção do pico glicêmico pós-prandrial após 30 minutos, gerado pela ingestão de maltose no controle diabético. Porém, o efeito da acarbose foi o menor entre os três em situação pós-prandial, e não se manteve após duas horas decorridas do teste. Já as doses de emodina promoveram tanto reduções mais expressivas após 30 minutos, quanto após duas horas - medição na qual a dose menor reduziu a glicemia dos ratos em 171,6 mg/dl e a dose maior reduziu em 275,7 mg/dl em relação ao controle diabético, sendo que à acarbose reduziu a marca em apenas 92,6 mg/dl (ARVINDEKAR et al., 2015).

2.1.3 Hemoglobina glicada (HbA1c)

Hosseini et al. (2017) testaram o extrato hidroalcoólico padronizado de *R. turkestanicum* em ratos e determinaram o nível de HbA1c por cromatografia. Quatro semanas depois, perceberam que quanto maior a dose administrada de extrato, maior foi a redução do marcador. A dose de 100 mg/kg reduziu-o em 7,8±0,3%, a dose de 200 mg/kg, em 6,9±0,5%, e a dose de 300 mg/kg em 5,3±0,4%. O controle diabético apresentou uma redução de 9,5±0,3%.

O estudo de Raafat e El-Lakany (2018) também apresentou redução significativa de HbA1c testando o extrato aquoso padronizado de *R. ribes* em camundongos. Sua avaliação foi feita empregando o método de microcoluna HbA1c na linha de base e pós-intervenção. Decorridas 8 semanas, houve reduções significativas na HbA1c tanto no grupo que utilizou apenas o extrato (14,6%) quanto no grupo que utilizou extrato combinado com metformina (20,2%) em comparação ao grupo controle. A combinação do extrato com o fármaco promoveu a melhor

resposta glicêmica, com manutenção ao longo do tempo, indicando possibilidade de maiores estudos para uso no controle glicêmico de pacientes diabéticos.

2.1.4 Efeitos sobre a histopatologia pancreática

A morte das células beta pancreáticas e a redução da função secretora do tecido se faz visível nas análises histológicas dos órgãos de animais diabéticos.

Cui et al. (2019) e Cheng et al. (2019) analisaram a histologia do pâncreas de ratos não diabéticos, com diabetes tipo II induzida e tratados com PAGR (em diferentes doses ou combinado com metformina). Em ambos os estudos, foram observadas diferenças significativas nas ilhotas do pâncreas dos animais diabéticos com relação aos não diabéticos: formato irregular (CUI et al., 2019; CHENG et al., 2019), margens não nítidas (CHENG et al., 2019) e anucleadas (CUI et al., 2019; CHENG et al., 2019), picnose nuclear (CUI et al., 2019), degeneração vacuolar (CUI et al., 2019), infiltração por células inflamatórias (CUI et al., 2019) e número reduzido de células β (CUI et al., 2019). Estas alterações, porém, foram significativamente menos intensas nos grupos tratados com PAGR e metformina.

De acordo com Cheng et al. (2019), que também realizou avaliações de algumas atividades celulares in vitro, o PAGR poderia regular o caminho apoptótico mediado por Fas/FasL, diminuindo a apoptose de células β e aumentando a secreção de insulina nos ratos com diabetes induzido.

Bhat et al. (2018) analisaram o efeito da administração de extrato metanólico de *R. spiciformis* (RS-MeOH) sobre ratos diabéticos, verificando diferenças na histopatologia pancreática dos espécimes tratados com o composto, não tratados (controle diabético) e normoglicêmicos (controle normal). No tecido pancreático dos ratos diabéticos, observou-se redução no número de células β, áreas de necrose nas Ilhotas de Langerhans, e infiltração de células inflamatórias em capilares sanguíneos. O tecido dos ratos tratados com RS-MeOH, porém, apresentou células α na periferia e menor redução na quantidade de células β, indicando regeneração celular.

2.2 MICROBIOTA INTESTINAL E MARCADORES INSULÍNICOS

Inflamações no tecido adiposo e metabolismo anormal de lipídios decorrentes de alterações na microbiota são, de acordo com Wei et al. (2020) os fatores-chave para o desenvolvimento de resistência insulínica e diabetes. Sonnenburg e Backhed (2016) revisaram estudos sobre o tema, incluindo alguns nos quais camundongos sem microbiota intestinal foram comparados com outros, dotados de microbiota, e apresentaram menor volume de tecido adiposo e maior tolerância à glicose e à insulina em relação a estes. Além disso, o transplante de microbiota de camundongos obesos para camundongos com peso normal resultou em um aumento da adiposidade destes, evidenciando a relação entre o microbioma e o tecido adiposo (SONNENBURG e BACKHED, 2016).

De acordo com Sonnenburg e Backhed (2016), o microbioma é composto por trilhões de bactérias pertencentes, majoritariamente, aos filos Firmicutes e Bacteroidetes. A obesidade está associada a um desequilíbrio entre estes grupos, com um aumento das populações de Firmicutes e uma diminuição das de Bacteroidetes (SONNENBURG e BACKHED, 2016). Fortemente correlacionada ao diabetes, a obesidade também é caracterizada pela resistência insulínica e disfuncionalidade das células beta pancreáticas, além de por inflamação decorrida, entre outros fatores, da sobrenutrição (WEI et al., 2020).

A resistência insulínica (IR), relacionada ao acúmulo de lipídios nos músculos esqueléticos, pode ser detectada muito anteriormente ao desenvolvimento de um quadro de hiperglicemia (CAO et al., 2016). Níveis elevados de insulina sérica são uma consequência do desenvolvimento de resistência insulínica (CHEN et al., 2009), o que torna sua avaliação outro ponto importante nos estudos sobre DM. Sabendo que a IR é um dos principais fatores para o desenvolvimento do diabetes tipo II, e que pode ser acarretada por alterações no microbioma, faz sentido atentar tanto para os estudos que tratam dos marcadores insulínicos, quanto para aqueles que estudam a microbiota intestinal.

Evidências vêm surgindo de que o ruibarbo consegue alterar a composição do microbioma, contribuindo, também via esta frente, para a atenuação do diabetes (WEI et al., 2020). Estes resultados são apresentados a seguir nesta seção.

2.2.1 Microbiota intestinal

A alteração da microbiota intestinal pelo ruibarbo foi confirmada no estudo de Cui et al. (2019), que testou o PAGR, da espécie *R. palmatum,* em roedores. O microbioma estava desequilibrado nos animais diabéticos em comparação aos normoglicêmicos, encontrando-se maior quantidade de indivíduos Firmicutes. No entanto, o tratamento com PAGR reduziu significativamente essa diferença (CUI et al., 2019).

A presença de Roseburia, Akkermansia e Lactobacillus foi significativamente maior no grupo de ratos com alta dose de PAGR (400 mg/kg) (CUI et al., 2019). Isso demonstra que PAGR apresenta um efeito regulador sobre o crescimento de bactérias patogênicas e probióticos no intestino, além de ser capaz de aumentar a quantidade de algumas bactérias produtoras de ácido graxo de cadeia curta, fornecendo energia para as células L intestinais aumentarem a secreção de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) (CUI et al., 2019). O GLP-1 pode melhorar a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina e aumentar sua secreção, pois liga-se a receptores nas células β das ilhotas de langerhans. Assim, combate a resistência insulínica.

Wei et al. (2020) utilizaram senosídeo A, um composto isolado do ruibarbo, para testar o efeito sobre a sensibilidade à insulina de camundongos db/db. Para isso, a microbiota dos roedores tratados com senosídeo A foi transferida para o grupo controle, nos quais, após a transferência, bactérias como *Akkermansia sp.* e *Mucispirillum sp.* aumentaram. Os níveis de *Ruminococcus sp.* e *Oscillospira sp.* foram negativamente associados com características de diabetes tipo II e obesidade. Assim, confirmou-se que o senosídeo A melhorou a disbiose da microbiota e aumentou a barreira intestinal. A translocação de lipopolissacarídeo (LPS) foi reduzida, resultando no alívio da inflamação do tecido e da resistência insulínica (WEI et al., 2020).

Um terceiro estudo avaliou o tratamento crônico com reína (por seis semanas) e constatou que o composto melhorou significativamente a microbiota intestinal alterada, além de ter reduzido o acúmulo de macrófagos, o LPS plasmático e a neuroinflamação (WANG et al., 2017).

2.2.2 Insulina

Chen et al. (2009) administraram raponticina (125 mg/kg de peso corporal) em camundongos diabéticos, verificando significativa redução na concentração de insulina sérica, pouco menor do que a redução promovida pela droga controle, glimepirida.

Os autores Raafat e El-Lakany (2018), ao verificarem que a combinação do extrato aquoso de *R. ribes* com metformina foi mais eficiente na redução da glicemia de camundongos com diabetes induzido do que a droga isoladamente, analisaram os níveis de insulina sérica dos animais, a fim de identificar o mecanismo pelo qual a combinação se mostrou hipoglicemiante. Enquanto a metformina sozinha não produziu efeito significativo sobre a insulina sérica, o extrato de *R. ribes* sozinho e a combinação *R. ribes* + metformina aumentaram os limiares de insulina sérica em 10,1 e 13,6 vezes, respectivamente, em relação ao grupo controle.

Considerando que índices elevados de glicose sanguínea ou de insulina sugerem resistência à insulina, o índice HOMA-IR é um método importante para quantificar a resistência insulínica (CUI et al., 2019).

Cui et al. (2019) verificaram que o tratamento de ratos diabéticos com 400 mg/kg de peso corporal de PAGR reduziu significativamente o HOMA-IR e os níveis de insulina sérica, indicando o potencial hipoglicemiante do composto. A dose baixa (100 mg/kg de peso corporal) não apresentou efeito na glicemia.

A administração de emodina a ratos com resistência insulínica induzida por dieta rica em gordura reduziu significativamente os níveis de insulina sérica na dose de 25 mg/kg de peso corporal (21% de redução) e 100 mg/kg de peso corporal (27% de redução) em relação ao grupo controle (CAO et al., 2016). As doses mencionadas também levaram à redução significativa do índice HOMA-IR (CAO et al., 2016).

Wei et al. (2020) compararam o efeito de senosídeo A com o da metformina em camundongos de linhagem diabética, verificando efeito significativo ($p<0.01$) do senosídeo A na dose de 50 mg/kg de peso corporal, similar ao da droga na redução do HOMA-IR.

2.2.3 Tolerância à insulina

Xue, Ding e Liu (2010) administraram em camundongos 0,5 U/kg de peso corporal de insulina bovina de forma intraperitoneal após 15 horas de jejum. Foram coletadas amostras de sangue (10 µl) através de um corte feito na veia da cauda em intervalos especificados (0, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos) dada a administração da insulina. Os animais estavam divididos em três grupos: grupo tratado com emodina, grupo diabético e grupo controle. A glicose sérica do grupo diabético diminuiu mais rápido que a dos demais grupos, mas o grupo tratado com emodina apresentou maior redução ao longo do tempo. Os resultados indicam que a sensibilidade à insulina é significativamente melhorada pelo tratamento com emodina em camundongos diabéticos (XUE, DING e LIU, 2010) .

2.3 PESO CORPORAL E PERFIL LIPÍDICO

O estresse oxidativo tem papel importante no desenvolvimento do diabetes tipo I e tipo II (BHAT et al., 2018). Junto com as alterações histopatológicas no fígado (descritas na próxima seção), órgão indispensável no metabolismo de ácidos graxos e na produção de fosfolipídios, colesterol e triglicerídios, o estresse oxidativo é responsável pela alteração do perfil lipídico em pacientes diabéticos, pois acarreta a peroxidação lipídica nas membranas celulares, provocando quadros de hiperlipidemia (BHAT et al., 2018). Portanto, a eliminação de radicais livres do organismo é importante no combate ao diabetes e suas complicações (BHAT et al., 2018).

Um metabolismo lipídico desregulado, por sua vez, com elevado fluxo de ácidos graxos livres no sangue, contribui para a disfunção de células-beta pancreáticas, estando associado ao desenvolvimento de um quadro hiperglicêmico e de resistência insulínica (LIU et al., 2013). Além disso, quadros de dislipidemia, caracterizados pela alta concentração de triglicerídios e de colesterol LDL e baixa concentração de colesterol HDL, são fatores de risco ao desenvolvimento de doenças cardíacas por pacientes diabéticos (SONNENBURG e BACKHED, 2016).

O excesso de peso corporal também é um fator de risco estabelecido para o desenvolvimento de diabetes tipo II (MEHTA et al., 2020). Uma pesquisa realizada na Finlândia por Mehta et al. (2020) identificou o excesso de peso como o maior

fator de influência para o desencadeamento da doença, tendo o fumo de cigarros um papel secundário no processo.

Dado a importância que o perfil lipídico e o acúmulo de gordura (peso corporal) têm sobre o diabetes, os resultados apresentados nessa seção compilam os achados a respeito destes temas.

2.3.1 Peso corporal

Wei et al. (2020) apontaram que a administração de senosídeo A é capaz de reduzir significativamente tanto o peso quanto o ganho de peso mediante a regulação do microbioma.

Diferentemente, o trabalho de Cao et al. (2016) testou a influência da emodina sobre o peso corporal de ratos, verificando que esta promoveu aumento significativo de peso dos animais em relação a um grupo que recebeu apenas dieta alimentar normal + veículo. No entanto, não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu emodina e o que foi alimentado com dieta rica em gordura + veículo, nem com o grupo que recebeu dieta rica em gordura + emodina, demonstrando que o tratamento com emodina não interferiu no ganho de peso pela ingestão de alimentos (CAO et al., 2016).

Cui et al. (2019) obtiveram, após seis semanas de um tratamento com PAGR, reversão do ganho de peso sofrido por ratos diabéticos, superior aquele proporcionado pelo tratamento com metformina em duas doses diferentes (100 mg/kg e 400 mg/kg).

Em Cheng et al. (2019), a indução do diabetes levou à redução de peso dos animais, contudo a administração do hipoglicemiante e/ou do PAGR fez com que, decorridas 6 semanas do tratamento, o peso corporal apresentasse aumento significativo quando comparado ao grupo de T2DM.

2.3.2 Perfil lipídico

A hipertrigliceridemia é comum em pacientes com quadros de diabetes, e ocorre devido à falha da insulina, dado condições não-normais de funcionamento,

em ativar a lipase lipoproteica, responsável pela hidrólise dos triglicerídios (TG), (HADJZADEH et al., 2017).

Um tratamento de ratos diabéticos com extrato de *R. turkestanicum* (HADJZADEH et al., 2017) promoveu redução significativa dos níveis de TG em todas as doses testadas (200 mg/kg, $p<0.05$; 400 mg/kg, $p<0.01$; 600 mg/kg, $p<0.001$) após três semanas. Quanto ao colesterol sérico dos animais estudados, apesar de a indução do diabetes não ter provocado alterações significativas no parâmetro, a administração do extrato de *R. turkestanicum* reduziu-o significativamente nas doses de 400 mg/kg ($p<0.01$) e 600 mg/kg ($p<0.001$) em relação ao grupo controle (HADJZADEH et al., 2017).

Estudos com compostos isolados também se mostraram promissores para os parâmetros lipídicos. Chen et al. (2009) verificaram que a administração oral de raponticina (125 mg/kg) em camundongos diabéticos reduziu significativamente os níveis elevados de TG, colesterol LDL, colesterol total (TC) e ácidos graxos não-esterificados.

Cao et al. (2016) testaram a administração de emodina em duas doses (25 mg/kg, baixa; e 100 mg/kg, alta) em ratos com resistência insulínica induzida, verificando redução em três parâmetros cujos níveis haviam aumentado com a indução: TG, TC e LDL. Apenas os níveis de TG não foram significativamente melhorados com a administração da dose mais baixa de emodina, apenas sob a dose alta (redução de 47%, $p<0.01$). O LDL foi reduzido significativamente em ambas as doses (15% na dose baixa e 29% na dose alta; $p<0.01$), enquanto TC decresceu em 5% na dose baixa ($p<0.05$) e 48% na dose alta ($p<0.01$).

Os resultados obtidos por Cheng et al. (2019) sobre o efeito do PAGR na saúde de ratos com diabetes induzida mostraram que os níveis de TG e TC, que aumentaram após a indução, foram atenuados pela administração do composto PAGR e pela droga metformina. A redução de ambos os parâmetros foi dose-dependente, sendo as doses 100mg/kg (baixa), 200mg/kg (média) e 400 mg/kg (alta). Para o TC, ainda, a redução promovida pelas doses média e alta de PAGR foi maior do que a promovida pela metformina.

Wei et al. (2020) administraram senosídeo A e metformina em camundongos de linhagem diabética, verificando redução significativa nos níveis de TC, TG e ácidos graxos livres para ambos os grupos. Os níveis de TC foram mais reduzidos pelo senosídeo A do que pela metformina, enquanto os níveis de TG e ácidos

graxos livres foram reduzidos similarmente entre os animais que receberam metformina e os que receberam o composto.

2.4 EFEITOS SOBRE OUTRAS HISTOPATOLOGIAS

A hiperglicemia do diabetes tipo II em camundongos está associada a uma quantidade elevada de superóxido (CUI et al, 2019). Este excesso de radicais livres, oriundo de estresse oxidativo, como já mencionado anteriormente, causa danos às membranas celulares, reduzindo os mecanismos de defesa dos antioxidantes e culminando em danos celulares e histológicos (RAAFAT; ABOU-ELA; EL-LAKANY, 2014).

Alguns estudos apresentaram análises histopatológicas relacionadas ao diabetes e mostraram de que forma estas alterações foram atenuadas ou não mediante à administração de determinados extratos ou compostos presentes em plantas do gênero *Rheum*.

Hosseini et al. (2016) foram os únicos autores a analisar o tecido cardíaco dos ratos estudados. Eles verificaram que o coração dos ratos diabéticos continha infiltração de leucócitos, enquanto o coração dos ratos diabéticos que receberam extrato hidroalcoólico de *R. turkestanicum* tiveram esta alteração atenuada.

Salvo a histopatologia pancreática, que já foi apresentada no item 2.1.4 devido à sua íntima relação com a glicotoxicidade própria da condição hiperglicêmica, dados sobre histopatologias em outros tecidos além do cardíaco estão reunidos nos próximos itens.

2.4.1 Histopatologia hepática

Sendo um dos órgãos com maior responsabilidade sobre o metabolismo, o fígado é o que mais sofre danos decorrentes do diabetes, os quais incluem esteatose, infiltração por células inflamatórias e necrose do tecido (CHENG et al., 2019).

Cheng et al. (2019) estudaram a histopatologia do fígado de ratos agrupados em: normoglicêmicos; com diabetes tipo II induzido; com T2DM induzido + administração de metformina (100 mg/kg); com T2DM induzido + administração de PAGR a 100 mg/kg de peso corporal; com T2DM induzido + administração de PAGR

a 200 mg/kg de peso corporal; com T2DM induzido + administração de PAGR a 400 mg/kg de peso corporal. As administrações duraram seis semanas. A dissecção e cortes histológicos do fígado revelou que os ratos diabéticos apresentaram hepatócitos com degeneração e necrose e em número reduzido, corda hepática desordenada (hepatócitos não mais arranjados circularmente em torno do núcleo), células com gotículas lipídicas e infiltração por células inflamatórias. A administração de PAGR e metformina melhorou tais aspectos em diferentes níveis (CHENG et al., 2019).

Chen et al. (2009) verificaram que o fígado de camundongos diabéticos tratados com raponticina apresentavam células de tamanho normal, redução dos triglicerídeos no fígado, redução da fibrose e esteatose e aumento da reserva de glicogênio. Hosseini et al. (2018) também observaram significativa proteção no fígado de ratos diabéticos tratados com extrato hidroalcoólico de *R. turkestanicum* contra necrose de hepatócitos visualizada no tecido hepático de animais do controle diabético.

2.4.2 Histopatologia renal

Elevadas taxas de peroxidação lipídica e liberação e de radicais livres podem aumentar a expressão do fator de transformação do crescimento beta (TGF-β1), que por sua vez é capaz de provocar injúrias renais como hipertrofia celular, inibição da divisão celular, glomeruloesclerose e fibrose intersticial tubular (CHENG et al., 2019).

Hosseini et al. (2016) verificaram que a administração de extrato hidroalcóolico de *R. turkestanicum* auxiliou na redução da acentuada necrose tubular apresentada nos cortes histológicos de rins de ratos diabéticos.

Cheng et al. (2019) observaram que a administração do composto PAGR em ratos diabéticos por seis semanas resultou em redução das alterações renais apresentadas pelo grupo controle, como aumento do volume glomerular e hiperplasia da matriz mesangial.

Além de realizar uma análise histológica, o trabalho de Jing, Bai e Yin (2017) calculou a taxa de índice de injúria tubulorsticial (TII) sobre rins de ratos com nefropatia diabética que foram tratados por três semanas com emodina. TII é definida como “porcentagem de área de lesão tubulointersticial dentro da área total”

(JING; BAI; YIN, 2017, p.5164). As taxas de TII aumentaram significativamente no controle diabético em relação aos ratos normoglicêmicos, mas o tratamento com emodina controlou este aumento (JING; BAI; YIN, 2017).

2.4.3 Histopatologia ileal

Cui et al. (2019) analisaram a histopatologia do íleo de ratos diabéticos tratados com PAGR, com metformina e não tratados (controle diabético), observando que os últimos apresentavam paredes intestinais anormais, vilosidades desorganizadas e comprometidas, epitélio inchado e degenerado. Tais danos foram observados com menor intensidade nos intestinos de ratos tratados com metformina ou com todas as doses de PAGR, mas mais intensamente na dose alta (CUI et al., 2019).

2.5 EFEITOS DE PREVENÇÃO DO DIABETES

Além do potencial atenuante contra o diabetes já estabelecido, um estudo mostrou resultados promissores na prevenção do desenvolvimento da doença. Bae et al. (2015) testaram a eficácia da administração de emodina contra o desenvolvimento de diabetes em camundongos e verificaram que o grupo tratado com alta dose da substância (1.2 mg/kg) durante três dias antes da administração da droga estreptozotocina (40 mg/kg/dia, por 5 dias) não desenvolveu a doença. Enquanto o grupo tratado apenas com a estreptozotocina sofreu hiperglicemia e redução na produção de insulina em 83%, o grupo tratado com alta dose de emodina teve este efeito atenuado. Além disso, a emodina protegeu as Ilhotas de Langerhans do pâncreas contra a degeneração pela estreptozotocina nos animais tratados com alta dose e reduziu os danos nos tratados com baixa dose (0.36 mg/kg) (BAE et al., 2015).

Um outro estudo, de Raafat, Abou-Ela e El-Lakany (2014), administrou 50 mg/kg de peso corporal de extrato de *R. ribes* à camundongos normoglicêmicos durante oito dias, e então submeteu-os a três injeções intraperitoneais de aloxana (180 mg/kg de peso corporal), uma a cada 48 horas, verificando que os animais não desenvolveram diabetes.

2.6 ESTUDOS COM SERES HUMANOS

De todas as buscas por periódicos realizadas para esta revisão, apenas três estudos com seres humanos se encaixam no escopo do trabalho, o que já mostra uma carência e necessidade de mais ensaios clínicos que avaliem os potenciais efeitos antidiabéticos do ruibarbo em seres humanos.

Os três artigos encontrados são referentes a estudos testando extratos da espécie *Rheum ribes* (ADHAM; NAQISHBANDI, 2015; SHAD; HAGHIGHI, 2018; GHAFOURI et al., 2020).

Ghafouri et al. (2020) fizeram um estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado com sessenta pacientes com diabetes tipo II, no Irã. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos, os quais receberam, respectivamente, extrato aquoso de *R. ribes*, extrato metanólico de *R. ribes* e 3 cápsulas de *R. ribes* (grupo controle) diariamente durante seis semanas. Embora os extratos não tenham reduzido a glicemia significativamente, eles promoveram melhora significativa na sensibilidade à insulina dos pacientes, tendo sido o extrato etanólico o mais eficiente. O extrato etanólico também levou à redução do marcador de estresse oxidativo malondialdeído, o que leva a crer que ele é mais eficaz contra o diabetes do que o extrato aquoso.

Cinco anos antes, Adham e Naqishbandi (2015) verificaram, em um estudo controlado e randomizado de doze semanas com 120 pacientes portadores DMT2, que o pó das raízes de *Rheum ribes* (três doses ao dia de 350 mg) reduziram a glicemia significativamente ($p<0,01$) em 39,63% em relação ao início do estudo. Também foram testadas as combinações do pó da raiz da planta com metformina (500mg, três vezes ao dia) e com glibenclamida (uma dose diária de 5mg). Dentre as três abordagens testadas, a combinação *R. ribes* e glibenclamida demonstrou-se a mais eficaz, subtraindo 48,91% do índice glicêmico inicial (ADHAM e NAQISHBANDI, 2015).

No estudo de Shad & Haghighi (2018), após 3 meses de uso do ruibarbo em pacientes diabéticos, também houve redução significativa da glicemia de jejum e da HbA1c. O grupo I, que recebeu intervenção apenas com extrato do caule de ruibarbo, reduziu significativamente a glicemia de jejum de 288.80±94.49 mg/dl para 226.42±88.89 mg/dl e a HbA1c de 9.62±1.58 mg/dl para 7.83±1.5 mg/dl.

3 CONCLUSÃO

As informações reunidas nesta revisão trazem o ruibarbo como agente com potencial hipoglicemiante, em roedores diabéticos, sendo que algumas espécies do gênero se sobressaem em relação aos efeitos de drogas antidiabéticas convencionais, enquanto outras atuam melhor em combinação com estas drogas, potencializando seus efeitos terapêuticos. Evidências de benefícios sobre animais normoglicêmicos foram encontradas, mas não apresentaram tão forte embasamento como aquele fornecido pelos resultados em animais diabéticos.

Também foram evidenciados em animais outros efeitos benéficos como a reversão parcial de histopatologias, reversão de alterações no peso corporal, melhoramento de perfil lipídico desregulado e melhor equilíbrio ecológico da microbiota intestinal em animais tratados com espécies de ruibarbo e seus compostos bioativos.

Este conjunto de resultados aponta o ruibarbo como potencial ator coadjuvante no tratamento do diabetes mellitus. Entretanto, a carência de estudos com seres humanos faz com que mais pesquisas desta natureza sejam conduzidas, a fim de testar a eficácia e segurança destas plantas no combate e/ou prevenção da doença.

REFERÊNCIAS

ADHAM, A.; NAQISHBANDI, A. HPLC analysis and antidiabetic effect of Rheum ribes root in type 2 diabetic patients. **Zanco Journal of Medical Sciences**, v. 19, n. 2, p. 957–964, 2015.

AL-BAYATY, M. A. A.; AL-REKABI, F. M. K.; AL SHATTY, E. The Hypoglycemic Effect of Rheum ribes Rhizome Extract on Alloxan Induced Diabetic Rabbits. **Al-Mustansiriya Journal of Science**, v. 17, n. 3, p. 74-83, 2006

ARVINDEKAR, A. et al. Evaluation of anti-diabetic and alpha glucosidase inhibitory action of anthraquinones from Rheum emodi. **Food & Function**, v. 6, n. 8, p. 2693–2700, 2015.

BAE, U. J. et al. Emodin isolated from Rheum palmatum prevents cytokine-induced β-cell damage and the development of type 1 diabetes. **Journal of Functional Foods**, v. 16, p. 9–19, 2015.

BARCELOUX, D. G. Rhubarb and Oxalosis (Rheum Species). **Disease-a-Month**, v. 55, n. 6, p. 403–411, 2009.

BHAT, A. et al. Modulation of Oxidative Stress and Hyperglycemia by Rheum spiciformis in Alloxan Induced Diabetic Rats and Characterization of Isolated Compound. **Drug Research**, v. 69, n. 04, p. 218–226, 2018.

CAO, Y. et al. Emodin ameliorates high-fat-diet induced insulin resistance in rats by reducing lipid accumulation in skeletal muscle. **European Journal of Pharmacology**, v. 780, p. 194–201, 2016.

CHEN, J. et al. Rhaponticin from Rhubarb Rhizomes Alleviates Liver Steatosis and Improves Blood Glucose and Lipid Profiles in KK/Ay Diabetic Mice. **Planta Medica**, v. 75, n. 05, p. 472–477, 2009.

CHEN, Z. Q.; WANG, J. J. Hypoglycemic and antioxidant effects ofRheum franzenbachiiextract in streptozotocin-induced diabetic rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 6, p. 703–707, 2010.

CHENG, F.-R. et al. Ameliorative Effect and Mechanism of the Purified Anthraquinone-Glycoside Preparation from Rheum Palmatum L. on Type 2 Diabetes Mellitus. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1454, 2019.

CUI, H. X. et al. A Purified Anthraquinone-Glycoside Preparation From Rhubarb Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus by Modulating the Gut Microbiota and Reducing Inflammation. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019.

CUI, Y. et al. The pharmacology, toxicology and therapeutic potential of anthraquinone derivative emodin. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 18, n. 6, p. 425–435, 2020.

DEWANGAN, H. et al. Past and Future of in-vitro and in-vivo Animal Models for Diabetes: A Review. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 51, n. 4s, 2017.

GALANAKIS, C. M. Introduction. **Nutraceutical and Functional Food Components**, p. 1–14, 2017.

GHAFOURI, A. et al. The effect of Aqueous, Ethanolic extracts of Rheum ribeson insulin sensitivity, inflammation, oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Journal of Herbal Medicine**, v. 24, p. 100389, 2020.

GUPTA, R. K. et al. In vitro and in vivo pharmacological activities of the extracts of Rheum nobile Hook. f. & Thomson rhizomes. **Indian Journal of Natural Products and Resources**, v. 8, n. 3, p. 230-239, 2017.

GURUSAMY, K. S. et al. Clinical relevance assessment of animal preclinical research (RAA) tool: development and explanation. **PeerJ**, v. 9, 2021.

HADJZADEH, M. et al. Rheum turkestanicum rhizomes possess anti-hypertriglyceridemic, but not hypoglycemic or hepatoprotective effect in experimental diabetes. **Avicenna Journal of Phytomedicine**, v. 7, n. 01, p. 1-9, 2017.

HERBERG, L.; COLEMAN, D. L. Laboratory animals exhibiting obesity and diabetes syndromes. **Metabolism**, v. 26, n. 1, p. 59–99, 1977.

HOSSEINI, A. et al. Effects of a standardized extract of Rheum turkestanicum Janischew root on diabetic changes in the kidney, liver and heart of streptozotocin-induced diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 86, p. 605–611, 2017.

IDF - INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF DIABETES ATLAS Ninth Edition 2019**. 2019. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/>.

JING, D.; BAI, H.; YIN, S. Renoprotective effects of emodin against diabetic nephropathy in rat models are mediated via PI3K/Akt/GSK-3β and Bax/caspase-3 signaling pathways. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 2017.

KASABRI, V.; AFIFI, F. U.; HAMDAN, I. In vitro and in vivo acute antihyperglycemic effects of five selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 2, p. 888–896, 2011.

LIU, J. et al. Rhein Protects Pancreatic -Cells From Dynamin-Related Protein-1-Mediated Mitochondrial Fission and Cell Apoptosis Under Hyperglycemia. **Diabetes**, v. 62, n. 11, p. 3927–3935, 2013.

MAEDLER, K. et al. Glucose-induced β cell production of IL-1β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. **Journal of Clinical Investigation**, v. 110, n.

6, p. 851–860, 2002.

MEHTA, N. et al. Excess body weight, cigarette smoking, and type II diabetes incidence in the national FINRISK studies. **Annals of Epidemiology**, v. 42, p. 12–18, 2020.

MOSES, R. G. Combination therapy for patients with Type 2 diabetes: repaglinide in combination with metformin. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, v. 5, n. 3, p. 331–342, 2010.

NAIDOO, P.; ISLAM, M. S. Development of an alternative non-obese non-genetic rat model of type 2 diabetes using caffeine and streptozotocin. **Pharmacological Reports**, v. 66, n. 04, p. 585–593, 2014.

NAQISHBANDI, A. M. et al. Hypoglycemic activity of IraqiRheum ribesroot extract. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, n. 5, p. 380–383, 2009.

OZBEK, H. et al. Hypoglycemic effect of Rheum ribes roots in alloxan induced diabetic and normal mice. **Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science**, v. 31, n. 02, p. 113-115, 2004.

PAROLIN, M. B.; REASON, I. J. M. Apoptose como mecanismo de lesão nas doenças hepatobiliares. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 38, n. 2, p. 138–144, 2001.

PATEIRO, M. et al. Evaluation of the protein and bioactive compound bioaccessibility/bioavailability and cytotoxicity of the extracts obtained from aquaculture and fisheries by-products. **Advances in Food and Nutrition Research Aquaculture and By-Products: Challenges and Opportunities in the Use of Alternative Protein Sources and Bioactive Compounds**, p. 97–125, 2020.

RAAFAT, K.; ABOUL-ELA, M.; EL-LAKANY, A. Alloxan-induced diabetic thermal hyperalgesia, prophylaxis and phytotherapeutic effects of Rheum ribes L. in mouse model. **Archives of Pharmacal Research**, 2014.

RAAFAT, K.; EL-LAKANY, A. Combination of Rheum ribes and Metformin Against Diabetes, Thermal Hyperalgesia, and Tactile Allodynia in a Mice Model. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 24, n. 05, p. 33-43, 2018.

RADHIKA, R.; KRISHNAKUMARI; SUDARSANAM, D. Antidiabetic activity of Rheum emodi in Alloxan induced diabetic rats. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v.1, n. 8, p. 296-300, 2010.

RADENKOVIC, M.; STOJANOVIC, M.; PROSTRAN, M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 78, p. 13–31, 2016.

ROKAYA, M. B. et al. Rheum australe D. Don: A review of its botany, ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 141, n. 3, p. 761–774, 2012.

SHAD, F. S.; HAGHIGHI, M. J. Study of the effect of the essential oil (extract) of rhubarb stem (shoot) on glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose levels in patients with type II diabetes. **BioMedicine**, v. 8, n. 4, p. 24, 2018.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. **Clannad Editora Científica**. 2019.

SONNENBURG, J. L.; BÄCKHED, F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. **Nature**, v. 535, n. 7610, p. 56–64, 2016.

SOUZA, V. C.; LORENZI, V. Botânica Sitemática: guia ilustrado para à identificação das famílias de Fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG III. 3. ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2012. p. 509.

The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1150, n. 1, p. 1–13, 2008.

The Plant List - A working list for all plant species. Disponível em: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Rheum>

WANG, Z. et al. Screening of a natural compound library identifies emodin, a natural compound from Rheum palmatum Linn that inhibits DPP4. **PeerJ**, v. 5, 2017.

WEI, Z. et al. Gut Bacteria Selectively Altered by Sennoside A Alleviate Type 2 Diabetes and Obesity Traits. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1–16, 2020.

XUE, J.; DING, W.; LIU, Y. Anti-diabetic effects of emodin involved in the activation of PPARγ on high-fat diet-fed and low dose of streptozotocin-induced diabetic mice. **Fitoterapia**, v. 81, n. 3, p. 173–177, 2010.

ZARGAR, B. A. et al. Phytoconstituents and therapeutic uses of Rheum emodi wall. ex Meissn. **Food Chemistry**, v. 128, n. 3, p. 585–589, 2011.

ZHANG, W. et al. EGT1442, a potent and selective SGLT2 inhibitor, attenuates blood glucose and HbA1c levels in db/db mice and prolongs the survival of stroke-prone rats. **Pharmacological Research**, v. 63, n. 4, p. 284–293, 2011.

ZHENG, Q-X. et al. Review of Rhubarbs: Chemistry and Pharmacology. **Chinese Herbal Medicines**, v. 05, n. 01, p. 9-32, 2013.