



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

ARIANA FRANCO MIRANDA

**Efetividade e segurança da hortelã-pimenta como agente hipoglicemiante: uma
revisão integrativa**

Rio de Janeiro

2023

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

ARIANA FRANCO MIRANDA

**Efetividade e segurança da hortelã-pimenta como agente hipoglicemiante: uma
revisão integrativa**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN) do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Segurança Alimentar e Nutricional. Orientadora: Profa. Dra. Juliana Furtado Dias.

Coorientadora: Profa. Dra. Valéria Cristina Soares Furtado Botelho.

Rio de Janeiro

2023

Catálogo informatizado pelo(a) autor(a)

M632 Miranda, Ariana Franco
Efetividade e segurança da hortelã-pimenta como
agente hipoglicemiante: uma revisão integrativa /
Ariana Franco Miranda. -- Rio de Janeiro,
2023.
53

Orientador: Juliana Furtado Dias.
Coorientador: Valéria Cristina Soares Furtado
Botelho.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Segurança Alimentar e Nutricional, 2023.

1. Diabetes mellitus. 2. Hortelã-pimenta. 3.
Mentha piperita. 4. Hipoglicemiante. 5. Ação anti-
hiperglicêmica. I. Furtado Dias, Juliana, orient.
II. Cristina Soares Furtado Botelho, Valéria,
coorient. III. Título.

ARIANA FRANCO MIRANDA

**Efetividade e segurança da hortelã-pimenta como agente hipoglicemiante: uma
revisão integrativa**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN) do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Segurança Alimentar e Nutricional.

Aprovada em: 03/03/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Juliana Furtado Dias (Orientadora)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Valéria Cristina Soares Furtado Botelho (Coorientadora)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Fabricia Junqueira das Neves
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Bender Braulio Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Dedico essa dissertação à minha avó materna (in memoriam),
Augusta Maria, que sempre usou a medicina alternativa para
fazer o bem a todos que procuravam.

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação não teria sido possível sem o auxílio e a contribuição de muitas pessoas, às quais sou imensamente grata. Aos meus pais, por todo incentivo e principalmente, por me ensinar o quão valioso é o saber. Aos meus filhos Taylor Franco e Daniela Franco, por todas as vezes que fizeram as tarefas de casa e deixaram de sair porque eu estava estudando. Em especial, às vezes que me levaram café na mesa de estudo. Às minhas orientadoras, Juliana Dias e Valéria Botelho, pela orientação e todo o apoio e aprendizado ao longo desse período de mestrado; pela oportunidade de descobrir, e de me encantar, com as Plantas medicinais e os bioativos funcionais ao Diabetes, e de conhecer um lugar incrível, o Jardim Botânico (JBRJ). Ao amigo Francis Alex Nunes (engenheiro agrônomo), pela disposição imediata e auxílio na identificação de algumas espécies. Ao meu primo Avelino Nogueira (engenheiro florestal), pelo incentivo, disponibilidade e atenção, seja para tirar dúvidas botânicas, ou corrigir minha pronúncia no latim. Aos meus pacientes, que prontamente se dedicaram a levar mudas das mais variadas plantas medicinais para meu consultório. Ao amigo, Ruan Santos, pelo “ponta pé” inicial, me ajudando na busca pela linha de pesquisa e orientador. Por fim, à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN) pela contribuição à minha formação acadêmica.

Sua tarefa é descobrir o seu trabalho e, então, com todo coração, dedicar-se a ele.

Buda

MIRANDA, Ariana Franco. Efetividade e segurança da hortelã-pimenta como agente hipoglicemiante: uma revisão integrativa. 2023, 109f. Dissertação de Mestrado (Mestrado Profissional em Segurança Alimentar e Nutricional) – Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, 2023.

RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é um dos principais problemas de saúde no mundo, a incidência e a mortalidade associada estão aumentando. As plantas medicinais podem atuar como uma fonte alternativa de agentes antidiabéticos. Esta revisão integrativa de literatura objetiva analisar a efetividade e segurança da hortelã-pimenta como agente hipoglicemiante. A estratégia PICO norteou a busca de evidências, reunindo 10 artigos publicados nos bancos de dados PubMed/MEDLINE, Web of Science, Embase/Elsevier, LILACS e Google Scholar. Como estratégia de busca foram realizados os cruzamentos dos descritores “Diabetes mellitus”, “peppermint” e “Hypoglycemic Agents”, nos idiomas português, espanhol e inglês. Os artigos foram selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão do estudo, nos quais foram identificados: parte da planta utilizada, forma de apresentação, dosagem, tempo de tratamento e modo de ação, através de exames bioquímicos e histológicos que avaliassem os parâmetros glicêmicos da população estudada. A literatura aponta que os compostos bioativos presentes nas folhas de hortelã-pimenta demonstraram exercer ação anti-hiperglicêmica e efeitos hipolipemiantes por meio de diferentes mecanismos, como regulação da secreção de insulina pelas células β pancreáticas, inibição da absorção de glicose pelo lúmen intestinal e/ou diminuição do acúmulo de lipídios hepáticos, entre outros. O suco de 20g da hortelã-pimenta em 200 ml de água duas vezes ao dia parece seguro e eficaz como agente hipoglicemiante e antidiabético, no entanto, não foram encontrados estudos clínicos randomizados e controlados na literatura, tornando necessária pesquisas com esse delineamento com intuito de produzir resultados mais robustos.

Palavras-chaves: Diabetes mellitus, hortelã-pimenta, *mentha piperita*, hipoglicemiante, ação anti-hiperglicêmica.

MIRANDA, Ariana Franco. Effectiveness and safety of peppermint as a hypoglycemic agent: an integrative review. 2023, 109f. Dissertação de Mestrado (Mestrado Profissional em Segurança Alimentar e Nutricional) – Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, 2023.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the main health problems in the world, the incidence and associated mortality are increasing. Medicinal plants can act as an alternative source of antidiabetic agents. This integrative literature review aims to analyze the effectiveness and safety of peppermint as a hypoglycemic agent. The PICO strategy guided the search for evidence, gathering 10 articles published in the PubMed/MEDLINE, Web of Science, Embase/Elsevier, LILACS and Google Scholar databases. As a search strategy, the descriptors “Diabetes mellitus”, “peppermint” and “Hypoglycemic Agents” were crossed in Portuguese, Spanish and English. The articles were selected according to the inclusion and exclusion criteria of the study, in which they were identified: part of the plant used, form of presentation, dosage, treatment time and mode of action, through biochemical and histological tests that evaluated the glycemic parameters of the population studied. The literature points out that the bioactive compounds present in peppermint leaves have demonstrated anti-hyperglycemic action and hypolipidemic effects through different mechanisms, such as regulation of insulin secretion by pancreatic β cells, inhibition of glucose absorption by the intestinal lumen and/ or decrease in the accumulation of hepatic lipids, among others. The 20g peppermint juice in 200 ml of water twice a day seems safe and effective as a hypoglycemic and antidiabetic agent, however, no randomized controlled clinical studies were found in the literature, making research with this design necessary in order to produce more robust results.

Keywords: Diabetes mellitus, peppermint, mentha piperita, hypoglycemic, antihyperglycemic action.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Segmentos da hortelã-pimenta.	5
Figura 2 - Metabolismo primário e secundário das plantas.	6
Figura 3 - Biossíntese de terpenos.	9
Figura 4 - Biossíntese de monoterpenos da hortelã-pimenta.	10
Figura 5 - Componentes voláteis majoritários da hortelã-pimenta.	11
Figura 6 - Biossíntese dos compostos fenólicos.	13
Figura 7 - Proporção de pessoas de 18 anos ou mais que referiram diagnóstico médico de DM, com indicação do intervalo de confiança de 95%, segundo as grandes regiões, 2019.	23
Figura 8 - Fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo2 (DM2).	25
Figura 9 - Etapas da revisão integrativa.	32
Figura 10 - Processo de Seleção dos Estudos – Aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão.	37
Figura 11 - Distribuição anual das publicações.	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Conteúdo dos elementos químicos da hortelã-pimenta	7
Tabela 2 - Ações terapêuticas da hortelã-pimenta.	15
Tabela 3 - Ação da hortelã-pimenta na inibição das enzimas chaves para o metabolismo dos carboidratos (In vitro).	17
Tabela 4 - Toxicidade da hortelã-pimenta.	21
Tabela 5 - Critérios laboratoriais para diagnóstico do DM2 e pré-diabetes.	27
Tabela 6 - Drogas hipoglicemiantes e seus efeitos colaterais.	28
Tabela 7 - Plantas conhecidas como eficazes no tratamento do DM.	30
Tabela 8 - Descritores e sinônimos para cada base de dados.	34
Tabela 9 - Origem dos estudos.	40
Tabela 10 - Sumário do delineamento dos estudos	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios para rastreamento do DM2.	25
Quadro 2 - Estratégia PICO	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ALT - Alanina Transaminase
AS - Ácido Salicílico
AST - Aspartato Aminotransferase
AUC - Valores da Área sob a Curva
BCL-2 - Linfoma de Células B 2
CAT - Catalase
COVs - Compostos Orgânicos Voláteis
DeCS - Descritores em Ciência da Saúde
DM - Diabetes Mellitus
DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1
DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2
DMAPP - Dimetialil Difosfato
DMG - Diabetes Mellitus Gestacional
EROs - Espécies Reativas de Oxigênio
FA - Fosfatase Alcalina
FSH - Hormônio Folículo Estimulante
GLUT4 - Transportador de Glicose 4
GPP - Geranyl Difosfato
GSH - Glutathione
HbA1C - Hemoglobina Glicada
HDL - Lipoproteína de Alta Densidade
HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana
IDF - Federação Internacional de Diabetes
IL-1 - Interleucina 1
IL-6 – Interleucina 6
IPP - Isopentenil Difosfato
LD50 - Dose Letal Média
LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade
MCF-7 – Linhagem Celular de Adenocarcinoma de Mama Humano
MCP-1 - proteína quimiotática de monócitos 1
MDA - Malondialdeído

MDA-MB-231 – Linhagem Celular de Adenocarcinoma de Mama
MEP - Metileritritol Fosfato
MeSh - Medical Subject Heading
MVA - Ácido Mevalônico
NH₃ - Amônia
OE - Óleo Essencial
OMS - Organização Mundial da Saúde
PAL - Enzima Fenilalanina Amônia Liase
PC - Peso corporal
PCR - Proteína C Reativa
PICS - Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PKC - Proteína C Quinase
PNPM - Política Nacional de Plantas Medicinais
PNS - Pesquisa Nacional de Saúde
PP - Polipeptídeo Pancreático
PPAR-γ - Agonistas do Receptor γ Ativado por Proliferador de Peroxissoma
RE - Equivalentes de Retinol
RENISUS - Relação Nacional de Plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde
SD - Sprague-Dawley
SOD - Superóxido Dismutase
SOP - Síndrome dos Ovários Policísticos
STZ - Estreptozotocina
SUS - Sistema Único de Saúde
T47D - Linhagem Celular de Adenocarcinoma de Mama Humano
TBARS - Ácido Tiobarbitúrico
TG - Triglicerídeos
TGO - Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP - Transaminase Glutâmico Pirúvica
TNFα – Fator de Necrose Tumoral
TOTG - Teste de Tolerância Oral à Glicose
UV - Radiação Ultravioleta
VLDL - Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade
VSR - Vírus Sincicial Respiratório

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1. Mentha	15
2.2. Hortelã pimenta (Mentha piperita)	16
2.2.1. Biossíntese e composição da hortelã-pimenta	17
2.2.2. Uso terapêutico	27
2.2.3. Efeito hipoglicemiante	29
2.2.4. Toxicidade	31
2.3. Diabetes Mellitus (DM)	35
2.3.1. Tratamentos e efeitos colaterais do diabetes mellitus	41
3. OBJETIVOS	44
3.1. Geral:	44
3.2. Específicos:	44
4. METODOLOGIA	45
4.1. Identificação do tema e questão norteadora	45
4.2. Estratégia de pesquisa	46
4.3. Critérios de inclusão e exclusão	48
4.3.1. Critérios de inclusão	48
4.3.2. Critérios de exclusão	48
4.4. Identificação dos estudos	49
4.5. Síntese dos dados	50
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
7. Conclusão	73
8. Considerações finais	74
BIBLIOGRAFIAS:	75

ANEXO 1 – PRODUTO TÉCNICO	102
ANEXO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO	103
ANEXO 3 – COMPROVANTE DA SUBMISSÃO	104

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais continuam sendo uma terapia alternativa para o alívio de doenças, se tornando suporte na atenção primária à saúde (TSAY; AGRAWAL, 2005). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) 80% da população dos países em desenvolvimento utiliza práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% usam plantas medicinais ou preparações destas (SOUZA *et al.*, 2013).

No Brasil a criação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PICS) no Sistema Único de Saúde (SUS) ampliaram o desenvolvimento de programas e projetos com plantas medicinais em todo o país (BRASIL, 2012). Posteriormente, as Farmácias Vivas foram instituídas no SUS por intermédio da Portaria nº 866 de 20 de abril de 2010, para estender a oferta de fitoterápicos e plantas medicinais que atendam às demandas e às necessidades locais, respeitando a legislação pertinente e necessidades do SUS na área (BRASIL, 2010).

O Brasil é considerado o país com a maior biodiversidade do Planeta, que associada a uma rica diversidade étnica e cultural, detém um inestimável conhecimento tradicional associado ao uso de plantas com fins medicinais, possui também um potencial necessário para o desenvolvimento de pesquisas com resultados em tecnologias e terapêuticas oportunas (BRASIL, 2020; YUNES; CALIXTO, 2001).

Dentre as plantas que fazem parte da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o SUS (RENISUS) encontramos a hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), uma das mais utilizadas pela população brasileira para fins terapêuticos (PRASAD *et al.*, 2009; BARBALHO *et al.*, 2011^a). Estudos comprovam as propriedades antioxidantes, citotóxicas, anti-inflamatórias, cicatrizantes, antifúngica e antibacterianas da hortelã-pimenta (FLORES-VILLASEÑOR *et al.*, 2019; KEHILI *et al.*, 2020; NAYANTARA, 2022; WU *et al.*, 2019).

Muitos medicamentos sintéticos convencionais se originaram de vegetais como, por exemplo, a metformina, uma biguanida menos tóxica e potente agente oral redutor de glicose, desenvolvido a partir de Galega officinalis que é usado no tratamento do diabetes

mellitus (FABRICANT; FARNSWORTH, 2001). As ações antidiabéticas das plantas estão associadas aos seus metabólitos secundários, como polifenóis, saponinas e alcalóides, exercendo suas propriedades por meio de diferentes mecanismos. Esses compostos bioativos também estão presentes nas folhas de hortelã-pimenta e podem ser extraídos em infusões, e têm demonstrado exercer ação anti-hiperglicêmica e efeitos hipolipemiantes por meio de diferentes mecanismos, como regulação da secreção de insulina pelas células β pancreáticas, inibição da absorção de glicose pelo lúmen intestinal ou diminuição do acúmulo de lipídios hepáticos, entre outros. Além de aumentar o status antioxidante pela eliminação de radicais livres (ABOU EL-SOUD et al., 2007; HU et al., 2014; MANNAN et al., 2014). Além disso, as plantas antidiabéticas tradicionais poderiam produzir novos agentes hipoglicemiantes orais que defrontam o alto custo e a baixa disponibilidade dos medicamentos atuais para o DM (ABDELLATIEF, et al., 20017).

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente da deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, podendo levar a diversas complicações debilitantes, resultando em morbidade e mortalidade consideráveis, elevando os custos em saúde. Os subtipos mais comuns do DM são do tipo 1 (DM 1), do tipo 2 (DM 2) e o DM gestacional, definido como uma intolerância à glicose detectada pela primeira vez durante a gravidez (ABDELALIM, 2021; BELLAMY et al., 2009).

A DM 2 é responsável por 90-95% de todos os casos de DM e sua patogênese é multifatorial, com vários órgãos envolvidos. A presença da hiperglicemia, como resultado da resistência à insulina e/ou prejuízo na secreção da mesma pelas células beta do pâncreas é a característica predominante resultante das influências genéticas e ambientais. Idade, obesidade, hipertensão, inatividade física, má alimentação e histórico familiar são os fatores de risco mais prevalentes para o seu desenvolvimento (ROGERS et al., 2020).

Portanto, a relevância do tema do presente trabalho se deve ao cenário atual, onde, segundo IDF, em 2021, 537 milhões de adultos (20-79 anos) vivem com diabetes mellitus e este número deverá aumentar para 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045, constituindo um problema de saúde pública importante, e que por questões sociais e de segurança alimentar pesquisas que apontem para soluções mais sustentáveis e naturais das possibilidades de tratamento desta grave enfermidade são pertinentes.

Além do mais, tem sido cada vez mais frequente a busca, tanto pela ciência quanto por uma parte da população, por alternativas aos medicamentos industrializados, por

conta dos inúmeros efeitos adversos que estes podem apresentar, além de ser uma alternativa de baixo custo.

Nesse sentido, pesquisas sobre a hortelã-pimenta e seus efeitos hipoglicemiantes são necessárias, para que futuramente possa ser uma terapia alternativa segura e eficaz para a DM de fácil acesso à esta população, visto que é uma planta muito comum aos quintais brasileiros. Além de tudo, constitui uma boa alternativa de renda para a agricultura familiar, uma vez que pode ser utilizada tanto no consorciamento de hortaliças, quanto para produção comercial.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 *Mentha*

O gênero *Mentha* reúne um grupo de plantas aromáticas e medicinais da família Lamiaceae. É um grupo altamente diverso, com mais de 19 espécies, 13 híbridos, que são separados em quatro seções: *Pulegium*, *Tubulosae*, *Eriodentes* e *Mentha* e todos possuem propriedades moleculares, morfológicas, bioquímicas e geográficas variáveis (ELANSARY et al., 2020; NAMAZI et al., 2012).

A composição química da *Mentha* é influenciada por muitos fatores (por exemplo: geografia, região, clima ou condições de crescimento da planta), entretanto, a composição fitoquímica é menos variável entre as espécies (BALIGA; RAO, 2010). Segundo Čavar Zeljković et al., 2021 os óleos essenciais (OE) de *Mentha arvensis* do Brasil, Taiwan e China diferem significativamente no conteúdo dos principais compostos mentol e mentona. Além disso, diferenças consideráveis no óleo de *M. piperita* (hortelã-pimenta) de origem europeia também foram encontradas. A sistemática do gênero *Mentha* é altamente complicada e ainda obscura, devido à existência de variações no número básico de cromossomos, citomixia, polimorfismo na morfologia, composição do OE sob diferentes condições ambientais, hibridização interespecífica frequente, propagação de mutantes coloniais e a ocorrência de poliploidia, aneuploidia e notomorfos (GHOLAMIPOURFARD et al., 2021).

Essa espécie, assim como todas pertencentes à família *Lamiaceae*, acumulam substâncias com ampla variedade estrutural, apresentando esteróides, flavonóides, iridóides e terpenóides, atribuindo assim, várias atividades como: antitumoral, anti-HIV

(HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana), anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana, antifúngica, anti-hipoglicêmica, dentre outras (LEMES *et al.*, 2011).

2.2. Hortelã pimenta (*Mentha piperita*)

Hortelã-pimenta (*Mentha piperita* - família *Lamiaceae*; gênero *Mentha*) é um híbrido natural produzido pelo cruzamento da *Mentha aquatica* L. com a *Mentha spicata* L., nativa da Índia e amplamente distribuído no leste e norte da Europa, Estados Unidos da América e África, no entanto, tem sido continuamente cultivada em todo o mundo sendo utilizada para saborização, aromatização e aplicações medicinais (AKTSOGLU *et al.*, 2021; BELLASSOUED, 2018; SINGH *et al.*, 2015).

É uma planta naturalizada, não endêmica do Brasil. Sua distribuição geográfica no Brasil abrange as regiões Norte (Acre, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima), Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe), Centro-oeste (Distrito Federal, Goiás e Mato Grosso do Sul), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo), Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina), sendo uma das mais utilizadas no país para fins terapêuticos (BARBALHO *et al.*, 2011^a; BRASIL, 2015;).

É uma espécie perene de 30 a 90 cm de comprimento que vive em ambientes úmidos e áreas escuras, propagando-se vegetativamente, espalhando-se por corredor subterrâneo (estação das chuvas) e por meio de estolões (inverno) (AKDOGAN *et al.*, 2003; GADAKA, 2021). Apresentam, normalmente, o tronco quadrado ereto ou ascendente, ligeiramente ramificado, a porção superior sempre quadrangular (Figura 1a) e rizomas bem espalhados com raízes fibrosas. A flor tem de 6 a 8 mm de comprimento na cor púrpura e cada uma mostra cálice tubular com 5 dentes afiados e peludos (Figura 1b). As folhas são opostas, pecioladas com 4 a 9 cm de comprimento e 1,5 a 4 cm de largura, pontudas e verde escuro localizadas na parte superior da erva (Figura 1c). A fruta contém quatro núculas elipsoidais de cor púrpura pálida ou rosada (NAVEEN *et al.*, 2020).

Figura 1 - Segmentos da hortelã-pimenta.



Fonte: NAVEEN *et al.*, 2020.

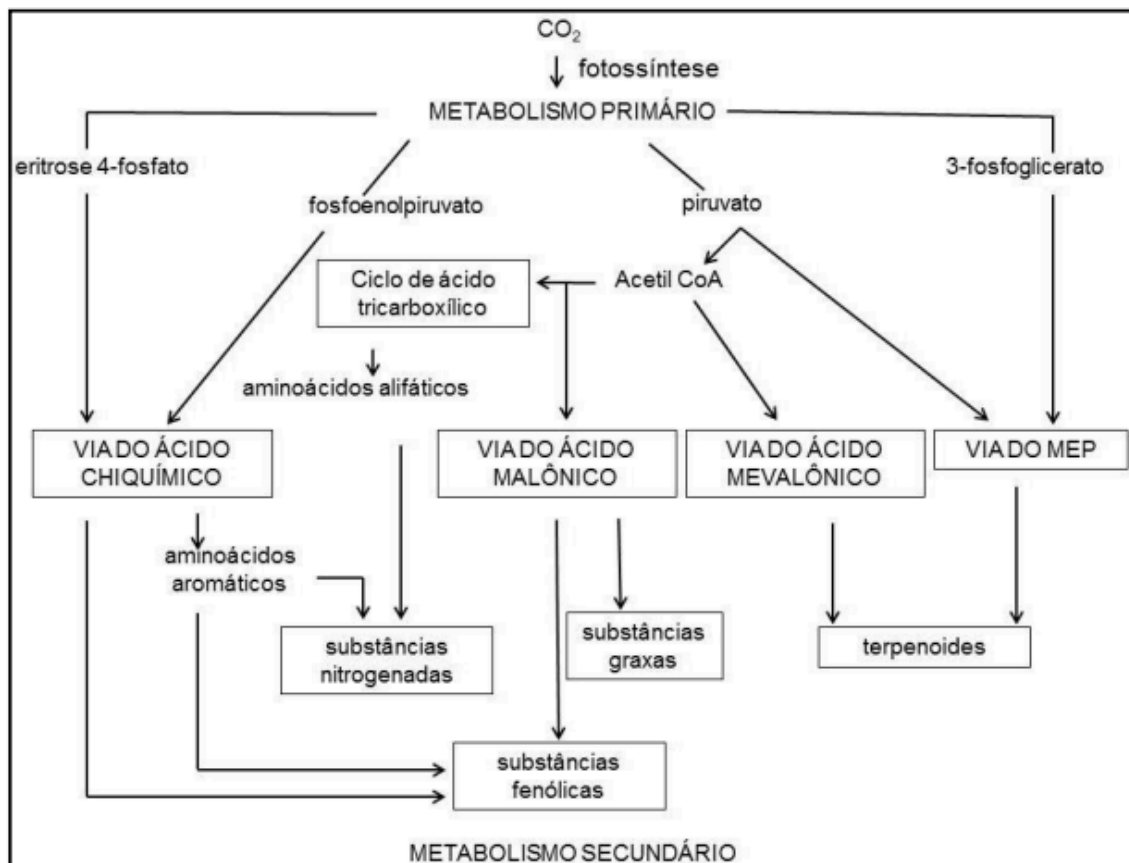
2.2.1. Biossíntese e composição da hortelã-pimenta

Metabolismo é o conjunto de reações químicas que ocorrem nas células vegetais. Enzimas específicas coordenam a direção para essas reações, chamadas de rotas metabólicas, com objetivo principal de obter nutrientes para as células, como energia (ATP), reduzindo (NADPH), e biossíntese de compostos essenciais para sua sobrevivência (BOARO *et al.*, 2019).

Os processos essenciais para as plantas são chamados de metabolismo primário, que se caracteriza por grande produção, ampla distribuição e funções essenciais. O metabolismo especializado (BUCHANAN *et al.*, 2015), por outro lado, é caracterizado pela biossíntese de moléculas com diversidade e complexidade estrutural, produzidas em pequena escala com distribuição e especificidade restritas, contribuindo para capacidade adaptativa, defesa contra herbívoros e microrganismos, proteção contra raios UV, atração de polinizadores e animais dispersores de sementes (LIMA *et al.*, 2014; WINK, 2016).

Essa rede metabólica das plantas é muito mais extensa do que na maioria dos outros organismos. Além de produzir metabólitos primários, as plantas também sintetizam uma vasta gama de metabólitos secundários como exibido na figura 2, e mais de 200 000 dessas estruturas são conhecidas (SCHWAB, 2003).

Figura 2 - Metabolismo primário e secundário das plantas.



Fonte: Adaptado de TAIZ; ZEIGER 2009.

Embora a definição de metabólitos primário e secundário não seja totalmente clara, o primeiro representa as substâncias essenciais produzidas de forma ubíqua por todas as espécies de plantas e outros organismos, já o segunda geralmente são substâncias essenciais para a sobrevivência ou aquelas geradas exclusivamente por espécies específicas de plantas e são, estruturalmente, muito diversificadas (PICHESKY; GANG, 2000). Os metabólitos primários incluem principalmente os blocos universais e essenciais de construção como: açúcares, aminoácidos, nucleotídeos e lipídios (BORGES; AMORIM, 2020).

Em relação à hortelã-pimenta, os principais constituintes da sua matéria seca são metabólitos primários como proteínas, carboidratos, gordura e outros. No entanto, estes representam apenas 14% de sua composição química in natura, pois a maior concentração é de água (teor de umidade = 86%) (SCHERER *et al.*, 2013).

A composição química centesimal das folhas de hortelã-pimenta varia de acordo com a espécie e pode ser afetada por fatores relacionados ao meio ambiente, incluindo irradiância, umidade relativa, solo e clima (MAHBOUBI, 2018). A fração lipídica apolar das folhas é composta, predominantemente, pelos ácidos graxos palmítico (16: 0), linoleico

(18: 2) e linolênico (18: 3). Também possui vitamina C, açúcares como sacarose (53.6%), glicose (25.7%) e frutose (20.7%), além de antioxidantes e minerais como cálcio, magnésio, sódio, potássio, cobre e ferro (SCHERER *et al.*, 2013). Uma amostra de 100 g de hortelã-pimenta fresca possui cerca de 2552 mg 100 g⁻¹ dm de açúcar solúvel total (sacarose + glicose + frutose) e pode atingir 70% de sacarose após o processo de secagem. E a quantidade de vitamina C é de 126,6 mg 100 g⁻¹ d.m. na planta fresca e 12,5 a 51,8 mg 100 g⁻¹ d.m. na desidratada (URIBE *et al.*, 2016).

Estudos sobre o conteúdo mineral de suas folhas são mais abrangentes do que o conteúdo de suas vitaminas. No Brasil, folhas frescas de hortelã-pimenta continham de 940 a 1016 de equivalentes de retinol (RE) / 100 g de β-caroteno. A presença de outros carotenóides e clorofilas, bem como α- e γ tocoferóis, também foram relatados (ŁOZAK *et al.*, 2002).

As concentrações de minerais da hortelã-pimenta estão representadas na tabela 1, que mostra que a concentração de alguns minerais encontrados em uma infusão de folhas secas (preparado a 95 ° C, 15 min), onde os elementos mais prontamente eluídos de importância nutricional das folhas foram selênio e iodo, com o ferro sendo o mineral menos eluído. (ŁOZAK *et al.*, 2002; MCKAY; BLUMBERG *et al.*, 2006).

Tabela 1 - Conteúdo dos elementos químicos da hortelã-pimenta

Minerais (mg/kg)	Folha seca	Infusão
Cálcio	15331	2871
Magnésio	5778	2219
Ferro	239	20.2
Manganês	188	26.6
Zinco	51	6.34
Bário	312	0.75
Cobre	12	2.96
Titânio	3.26	1.10
Níquel	2.99	2.58
Paládio	2.41	1.12
Estrôncio	2.40	2.26
Cromo	0.941	0,390
Lítio	0.515	0.339
Vanádio	0.502	0.113
Iodo	0.325	0.206

Selênio	0.147	0.087
Arsênio	0.122	0.048
Cobalto	0.102	0.056
Cádmio	0.090	0.008

Fonte: Adaptado de ŁOZAK *et al.*, 2002.

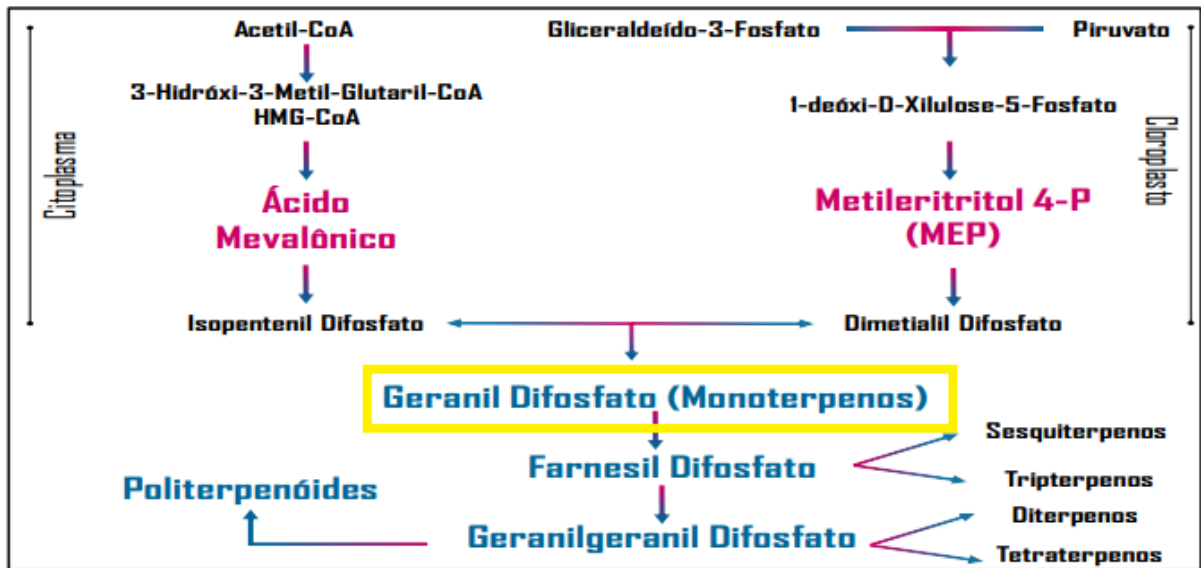
Já os metabólitos secundários estão envolvidos na manutenção da aptidão e proteção das plantas contra infecções microbianas (fungos e bactérias) e virais, herbivoria (por exemplo, lesmas e caracóis, artrópodes e vertebrados), radiação ultravioleta (UV), atração de polinizadores e frugívoros, alelopatia e sinalização (DIXON, 1999).

Mesmo não desempenhando um papel crucial para o crescimento, desenvolvimento e reprodução das plantas, os metabólitos secundários são fundamentais na sua defesa e proteção contra qualquer dano ecológico, sendo geralmente sintetizados de acordo com suas necessidades específicas, que incluem as condições ambientais, as interações com outras plantas e a proteção contra predadores (SAMUNI-BLANK *et al.*, 2012; SAVITHRAMMA *et al.*, 2011).

Os metabólitos secundários extraídos das plantas são subdivididos em três classes principais: terpenóides/terpenos, alcalóides e compostos fenólicos, os quais apresentam atividade farmacológica interessante (PAL *et al.*, 2014).

Os terpenos são sintetizados a partir de metabólitos primários. Os terpenóides são formados por duas rotas principais de síntese: a rota do ácido mevalônico (MVA) e a rota do metileritritol fosfato (MEP). Na rota do ácido mevalônico, três moléculas do Acetil-CoA são necessárias para formar o ácido mevalônico. Esta molécula é então pirofosforilada, descarboxilada e desidratada para produzir o isopentenil difosfato (IPP) que é a unidade básica para a formação dos terpenos. A outra rota que forma os terpenos é denominada de rota do metileritritol fosfato (MEP), que ocorre nos cloroplastos e outros plastídeos. Nesta rota, o gliceraldeído-3- fosfato juntamente com dois átomos de carbono do piruvato condensam para formar um intermediário de cinco carbonos, o 1-deoxi-D-xilulose-5-fosfato. Por fim, ocorre redução desta molécula a MEP (metileritritol fosfato) que é eventualmente convertido em DMAPP (dimetialil difosfato), um isômero do IPP (HENRY *et al.*, 2018). O IPP e o DMAPP, são unidades pentacarbonadas que se unem para formar moléculas maiores. A união do IPP com DMAPP formam uma molécula de 10 carbonos denominada GPP (geranyl difosfato) responsável pela formação dos monoterpenos, conforme apresentação da figura 3. (BROCK; DICKSCHAT, 2013).

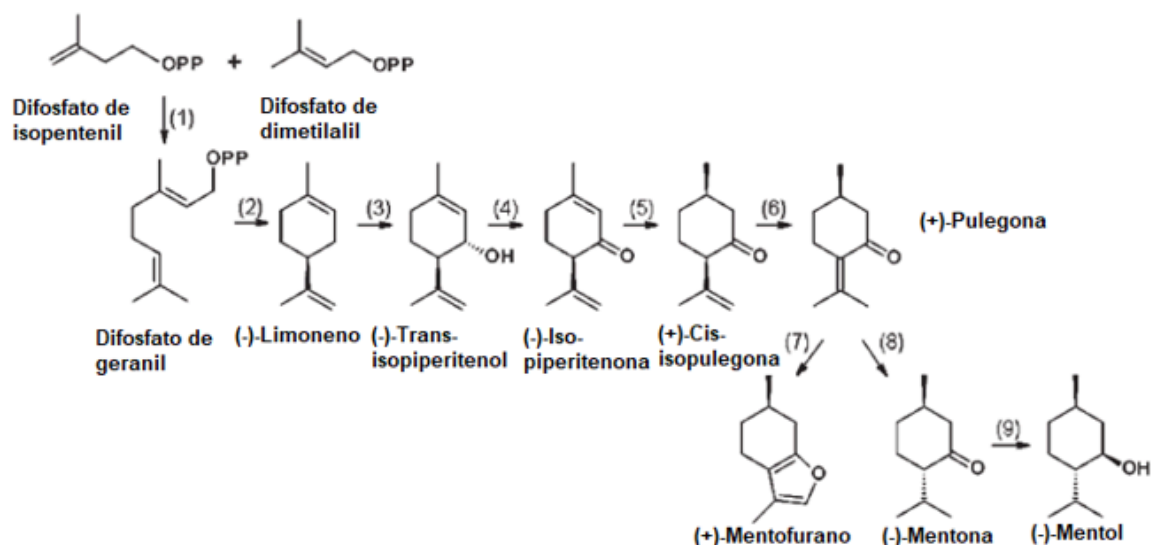
Figura 3 - Biossíntese de terpenos.



Fonte: Adaptado de TAIZ; ZEIGER, 2009.

A biossíntese de monoterpene é iniciada pela ciclização do precursor monoterpene universal, o difosfato de geranyl em limoneno, que sofre uma sequência de reações de transformação (hidroxilação, oxidação, redução e isomerização) levando finalmente a pulegona. De acordo com as condições ambientais, este intermediário central pode ser oxidado a mentofurano pela mentofurano sintase ou reduzido a mentona pela pulegona redutase (MAHMOUD; CROTEAU, 2003). A redução de mentona por mentona redutase finalmente leva ao mentol. Como a mentona é representada principalmente pelo estereoisômero mentona, que é principalmente reduzido a mentol (CROTEAU *et al.*, 2005), esses dois compostos são abaixo referidos como mentona e mentol como mostra a figura 4.

Figura 4 - Biossíntese de monoterpênos da hortelã-pimenta.

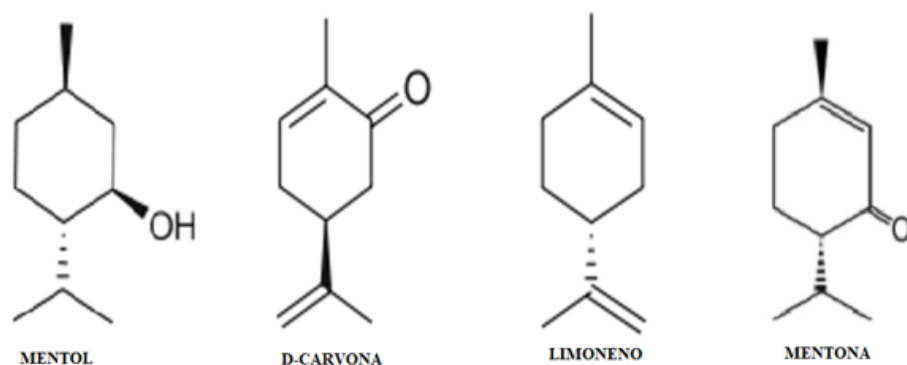


Fonte: Adaptado de BEHN *et al.*, 2010.

No óleo extraído das folhas de hortelã-pimenta encontramos estes monoterpênos oxigenados nas seguintes concentrações: mentol (30-55%), seguido de d-carvona (49,27%), limoneno (37,18%), mentona (14-32%) (Figura 4) e de baixos teores de pulegona (<4%), mentofurano (1-9%) e acetato de mentila (2,8-10%). Também podem ser relatados em sua composição neoisomentol, β -cariofileno, mirceno, α -pineno e β -pineno (ALVARENGA *et al.*, 2021; BEHN *et al.*, 2010; DE SOUSA BARROS *et al.*, 2015; MAHBOUBI, 2018).

Estudos demonstraram que as folhas de hortelã-pimenta continham 1,2 – 3,9% (peso/volume) de óleo essencial (0,38% de rendimento de folhas frescas), enquanto a infusão de folhas secas relatou conter 21% do óleo original (25 mg/L) (BLUMENTHAL *et al.*, 1998; KAUL *et al.*, 2001; PICURIC-JOVANOVIC *et al.*, 1997). Uma vez que a química do óleo de hortelã-pimenta é muito complexa e altamente variável. As concentrações relativas variam dependendo do clima, cultivo e localização geográfica (MCKAY, 2006).

Figura 5 - Componentes voláteis majoritários da hortelã-pimenta.



Fonte: Adaptado de HEGHES *et al.*, 2020; NI *et al.*, 2021.

A formação e deposição de óleo essencial monoterpênóide é localizada exclusivamente nos tricomas glandulares peltados das folhas, estruturas epidérmicas especializada, exibindo um disco apical de oito células cobertas por uma cavidade de armazenamento subcuticular (AMELUNXEN, 1965; TURNER *et al.*, 1999). A notória localização do acúmulo de monoterpeno na superfície da folha contribuiu para a suposição comum de um papel ecológico como barreira constitutiva contra os herbívoros ou patógenos (LANGENHEIM; HIGHER, 1994). Outras funções, por exemplo, em alelopatia estão sendo discutidas, também (MAFFEI *et al.*, 2001).

A biossíntese de monoterpenos é regulada pela interação entre os fatores de desenvolvimento da planta e os fatores ambientais. A idade individual da folha também exerce um efeito modificador sobre o rendimento e composição de monoterpenos. (MAROTTI *et al.*, 1993; ROHLOFF, 1999). Durante a ontogenia a atividade biossintética das folhas foi maior entre o dia 12 e 20 após a emergência das folhas (MCCONKEY *et al.*, 2000). Além deste acentuado controle endógeno, o metabolismo do monoterpeno é regulado pelas mudanças das condições ambientais. Estes incluem fatores bióticos como patógenos e herbívoros, bem como fatores como disponibilidade de nutrientes, temperatura, período da foto e radiação global (BEHN *et al.*, 2010; BURBOTT; LOOMIS, 1967; GERSHENZON, 1994; VALLADARES *et al.*, 2002; VOIRIN *et al.*, 1990;).

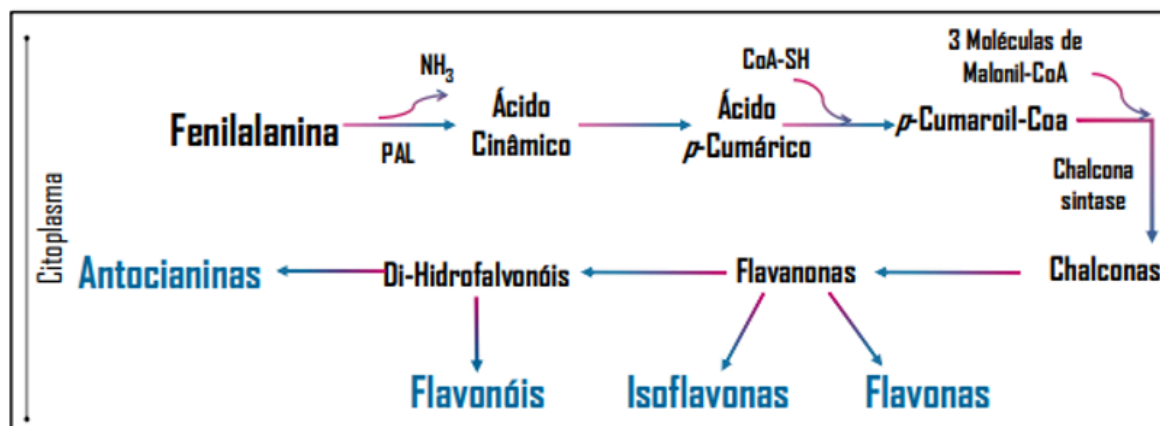
As plantas também produzem uma grande variedade de produtos secundários que contêm um grupo fenol, ou seja, um grupo hidroxila funcional em um anel aromático. Os fenóis vegetais compõem um grupo quimicamente heterogêneo com aproximadamente 10.000 compostos. Alguns desses compostos são solúveis apenas em solventes

orgânicos, outros são ácidos carboxílicos e glicosídeos solúveis em água e ainda existem alguns que são grandes polímeros insolúveis (DE LA ROSA *et al.*, 2019). Estes compostos possuem uma grande diversidade química que faz com que desempenhem uma variedade de funções nos vegetais. Taninos, lignina, flavonóides e alguns compostos fenólicos simples servem como defesa contra herbívoros e patógenos. A lignina também fortalece mecanicamente as paredes celulares e muitos pigmentos flavonóides são atrativos importantes para polinizadores e dispersores de sementes. Alguns outros compostos fenólicos simples afetam o crescimento de plantas vizinhas e, portanto, têm atividade alelopática (ÖZEKER, 1999).

A maioria das substâncias que pertencem a este grupo de compostos são derivados da fenilalanina, seguindo a rota do ácido chiquímico, porém em algumas bactérias, fungos e vegetais a rota do ácido malônico é importante via de produção. Na rota do ácido chiquímico a fenilalanina representa importante ponto de partida para a produção da maioria dos compostos fenólicos. A fenilalanina é produzida a partir da eritrose 4-fosfato (rota das pentoses fosfatadas) e ácido fosfoenolpirúvico (glicólise) (LIN *et al.*, 2016). A molécula de amônia (NH₃) é desassociada da fenilalanina por meio da enzima fenilalanina amônia liase (PAL) originando o ácido cinâmico (Figura 6). A enzima PAL é a mais importante e estudada no metabolismo dos fenóis, sua atividade é intensificada por fatores externos como baixas temperaturas, nutrientes e luz. As temperaturas baixas são responsáveis por aumentar a atividade das enzimas no metabolismo dos fenóis e promover a síntese de compostos que geram as mudanças das cores para vermelho/roxo nas folhas e frutos (LATTANZIO *et al.*, 2001).

O ácido cumárico é formado a partir da hidroxilação do ácido cinâmico, ambos os ácidos e seus subseqüentes são considerados compostos fenólicos simples denominados fenilpropanóides como os ácidos cafeicos e cumarinas, componentes básicos para a formação de compostos fenólicos complexos como as antocianinas, flavonoides (flavonas e flavonóis), isoflavonóides (isoflavonas) e taninos (TAIZ; ZEIGER, 2009).

Figura 6 - Biossíntese dos compostos fenólicos.



Fonte: Adaptado de TAIZ; ZEIGER, 2009.

Os constituintes polifenólicos presentes na hortelã-pimenta são caracterizados em diferentes subgrupos como flavonoides (53%), ácidos fenólicos (42%), lignanos e estilbenos (2,5%). Um total de 49 flavonóides foram isolados de diferentes partes da hortelã-pimenta. Flavonas (luteolina, luteolina O-diglicuronídeo, luteolina O-glucuronida, luteolina 7-O- β -glucuronídeo, luteolina 7-O-rutinosídeo e isorhoifolina), flavanonas (eriodictiol, naringina, eriodictiol-glicopiranosil ramnopiranosídeo, naringenina 7-O- β -glicosídeo, hesperidina e eriocitrina), metoxiflavonas (gardenina B, 5,6-dihidroxi-7,8,3,4-tetra metoxiflavona e salvigenina) e flavonóis (catequina, rutina, [-] -epicatequina, quercetina, quercetina-4-glicosídeo, kaempferol 7-O-rutinosídeo e miricetina O-glicosídeo) todos isolados e identificados na planta. Entre elas, se destacam principalmente as derivadas de eriodictiol, naringenina e hesperidina, sendo eriodictiol-7-O-rutinósido (eriocitrina) e naringenina-7-O-rutinósido (narirutina) os principais compostos. Flavonóis e dihidroflavonóis têm sido menos relatados. No entanto, o Kaempferol 7-O-rutinosídeo e 40 -metoxi kaempferol-7-O-rutinosídeo foram isolados da hortelã-pimenta. Além disso, a presença de rutina foi descrita por vários autores. E outros flavonóis ou dihidroflavonóis, como a quercetina, quercetina-40 -glucosídeo e miricetina O-glucosídeo (DOLZHENKO *et al.*, 2010; FARNAD *et al.*, 2014; FECKA; TUREK, 2007; FIGUEROA PÉREZ *et al.*, 2014^a; GAO *et al.*, 2012; GENERALIĆ MEKINIĆ *et al.*, 2014; HADJMOHAMMADI *et al.*, 2013; INOUE *et al.*, 2002; KAPP *et al.*, 2013; KRZYZANOWSKA *et al.*, 2011; NILO *et al.*, 2017; VOIRIN *et al.*, 1994).

E entre todos os ácidos fenólicos, a hortelã-pimenta é particularmente rica em ácido caféico e seus derivados, o último relatou representar 60-80% de seus compostos

fenólicos totais. A presença de ácido clorogênico também foi descrita. O ácido rosmarínico é o mais abundante fenólicos nesta espécie, representando 30% dos fenólicos totais (DORMAN *et al.*, 2009; FECKA; TUREK, 2007; MIŠAN *et al.*, 2011; ZGÓRKA; GŁOWNIAK, 2001). Também foram observados duas lignanas, medioresinol e sulfato de medioresinol e um estilbeno, o trans-resveratrol (GENERALIĆ MEKINIĆ *et al.*, 2014; HADJMOHAMMADI *et al.*, 2013). Quanto ao conteúdo polifenólico total, a hortelã-pimenta apresenta aproximadamente 19 a 23%, onde 12% são de flavonóides totais, que inclui 59-67% de eriocitrina e ácido rosmarínico (combinado), 7-12% de luteolina 7-O-rutinosídeo, 6-10% hesperidina e quantidades menores de 5,6-di-hidroxi 7,8,3',4'-tetrametoxiflavona, pebrelina, gardenina B e apigenina. Cerca de 75% dos compostos polifenólicos presentes nas folhas são extraídos em uma infusão (750 mg / L) (ŁOZAK *et al.*, 2002).

Os compostos fenólicos de fontes vegetais podem ser divididos em dois grupos: os flavonóides e os não flavonóides que agem com agentes redutores, podendo melhorar a saúde humana (DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2019). Os efeitos protetores dos compostos polifenólicos nos sistemas biológicos são associados não apenas à atividade de enzimas envolvidas no processo de oxidação em organismos vivos (capacidade de transferência de elétrons para radicais livres ou quelação de metal), mas também com ativação de enzimas antioxidantes (BUTKOVIC *et al.*, 2004). Estudos comprovam a capacidades antioxidantes e os efeitos inibitórios dos compostos fenólicos presentes em diferentes cultivares de frutos de quiabo sobre enzimas digestivas (lipase, α -amilase e α -glicosidase) (WU *et al.*, 2020). Igualmente, estudos *in vitro*, comprovaram que os compostos fenólicos produzem efeito inibitórios sobre a α -amilase e α -glicosidase, enzimas digestivas essenciais na prevenção do DM (DEMIR *et al.*, 2019). Ademais, efeitos anti-inflamatórios e hepatoprotetores das raízes de *Carissa spinarum* foram atribuídos aos seus compostos fenólicos (LIU *et al.*, 2021).

Os flavonoides são classificados em seis diferentes subclasses, nomeadamente flavonas, flavanonas, flavonóis, flavanóis, isoflavonas e antocianidinas (CHEN; ZHANG, 2021; ZHANG *et al.*, 2021). Os flavonoides e seus metabólitos possuem funções biológicas importantes como ação antioxidante e anti-inflamatória (GRIJALVA-GUIZA *et al.*, 2021). Além disso, os flavonoides têm a capacidade de interagir diretamente com proteínas, como receptores celulares chave ou componentes dos mecanismos de sinalização, afetando inúmeras atividades em diferentes células e órgãos. Assim, os flavonoides podem modular a produção de insulina pelas células β -pancreáticas e sua

sinalização mantendo a homeostase da glicose (HU *et al.*, 2021). Exercendo assim, bioatividades vitais na prevenção e/ou tratamento de vários problemas de saúde pública, como diabetes mellitus, obesidade e doenças cardiovasculares (CHEN; ZHANG, 2021; JUBAIDI *et al.*, 2021; VOROTNIKOV *et al.*, 2019).

Os terpenos também possuem uma ampla gama de usos medicinais, entre os quais a atividade antiplasmodial é notável, pois seu mecanismo de ação é semelhante ao popular medicamento antimalárico em uso - a cloroquina (ORJIH *et al.*, 1981 ; KAYEMBE *et al.*, 2012). Os monoterpenos especificamente são amplamente estudados por sua propriedade antiviral (MA; YAO, 2020). Estudos também mostraram sua atividade antitumoral em células cancerígenas *in vitro* e *in vivo* através da interrupção da replicação celular, apoptose , autofagia e/ou senescência (ASHRAFIZADEH *et al.*, 2020; RODENAK-KLADNIEW *et al.*, 2020; TOMKO *et al.*, 2020; YU *et al.*, 2018). Além disso, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que existe uma ampla gama de mecanismos de ação pelos quais os monoterpenos exibem seus efeitos antidiabéticos. Estes incluem inibição da α -amilase e α -glucosidase, estimulação da liberação de insulina, estimulação da captação de glicose, aumento da sensibilidade à insulina, inibição da gliconeogênese e inibição da apoptose das células β pancreáticas (ADA, 2014, 2018; ADEGHATE, 2001; ANIK *et al.*, 2015; CHIEFARI *et al.*, 2017; ZIELIŃSKA-BŁAJET; FEDER-KUBIS, 2020). Com os crescentes incidentes de câncer e diabetes mellitus no mundo moderno, os terpenos também têm o potencial de servir como reagentes anticancerígenos, antiviral e antidiabéticos (COX-GEORGIANN *et al.*, 2019).

2.2.2. Uso terapêutico

A hortelã-pimenta tem usos culturais bem conhecidos em todo o mundo e diferentes partes da planta são reconhecidas e usadas pelas indústrias medicinais e de processamento de alimentos devido aos seus excelentes benefícios à saúde, especialmente, as folhas (ABOUZID; MOHAMED, 2011; NAYAK, 2020). É amplamente utilizada na medicina tradicional na preparação de pasta de dentes, enxaguatórios bucais, na aromaterapia, nos processos de irritação, inflamação, ansiedade, cólicas intestinais e menstruais. A decocção de suas folhas e seus óleos são utilizados como remédio para tosse, bronquite, inflamação da mucosa oral e da garganta. Bem como, no tratamento de doenças gastrointestinais (dispepsia, síndrome do intestino irritável, distúrbios biliares e digestivos, enterite e flatulência), antitumoral, antimicrobiano e como agente

antipruriginoso em mulheres grávidas (AMJAD *et al.*, 2012; DE SOUSA *et al.*, 2010; GRIGOLEIT; GRIGOLEIT, 2005; HERRO; JACOB, 2010; HUSSAIN *et al.*, 2010; SACHAN *et al.*, 2013; SATMI; HOSSAIN, 2016; SEBEŞAN; CĂRĂBAN, 2008; SHAMS *et al.*, 2015; SINGH *et al.*, 2015).

Segundo Reed et al (2008), o aroma de hortelã pode ser usado como um adjuvante eficaz para diminuir o apetite, diminuir a fome e consumo reduzido de calorias, podendo levar a redução de peso e melhoria no estado geral de saúde. Na Tabela 2 são apresentadas ações terapêuticas da hortelã-pimenta.

Tabela 2 - Ações terapêuticas da hortelã-pimenta.

Propriedades	Resultados	Referências
Antibactericida	Capacidade inibitória significativa para as bactérias Gram-positivas <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>in vitro</i>	PULIPATI <i>et al.</i> , 2016
Antifúngica	Forte atividade contra <i>Alternaria alternaria</i> , <i>Fusarium tabacinum</i> , <i>Penicillium spp.</i> , <i>Fusarium oxyporum</i> e fumigados de <i>Aspergillus</i> , <i>in vitro</i>	SILVA, <i>et al.</i> , 2021
Anti-inflamatória	Inibição do aumento dos marcadores de inflamatórios séricos (TNF- α , PCR, IL-1, IL-6 e MCP-1) em ratos alimentados com óleo de palma oxidado)	OSMAN <i>et al.</i> , 2020
Antioxidante	Capacidade de eliminação do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil), <i>in vitro</i>	GARCIA-MIER <i>et al.</i> , 2021
Antitumoral	Citotoxicidade no crescimento das linhas de células de câncer de mama (MCF-7, T 47D, MDA-MB-231), <i>in vitro</i>	SAFINEJAD <i>et al.</i> , 2021
Antiviral	Eficaz contra o vírus sincicial respiratório (VSR), <i>in vitro</i>	LI <i>et al.</i> , 2017

Hepatoprotetora	Ação protetora contra os efeitos danosos do tetracloreto de carbono (CCl ₄) e possibilitou mudanças regenerativas em ratos	BELLASSOUED <i>et al.</i> , 2018
Hipoglicemiante	Inibição significativa da glucosidase, enzima envolvida na captação de carboidratos, <i>in vitro</i>	CAM <i>et al.</i> , 2020
Larvicida	100% de mortalidade em 24 h para <i>Culex. Quinquefasciatus</i> , 90% para <i>Aedes aegypti</i> e 85% para <i>Anopheles. Stephensi.</i> , <i>in vitro</i>	ANSARI <i>et al.</i> , 2020
Quimioprotetora	Redução do aparecimento de alterações celulares displásicas em 61% e inibiu a incidência de tumor em 100% em camundongos	KASEM <i>et al.</i> , 2014
Radioprotetora	Redução do dano inicial e estímulo da recuperação precoce no período pós-irradiação no intestino delgado de camundongos albinos suíços	KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

2.2.3. Efeito hipoglicemiante

A diminuição dos níveis de glicose, assim como a diminuição dos níveis de colesterol total, triacilgliceróis, VLDL e LDL em ratos diabéticos após consumo da hortelã-pimenta foram associados ao seu conteúdo fitoquímico, principalmente flavonóides e ácidos fenólicos (BADAL *et al.*, 2011). No entanto, outros compostos bioativos como saponinas e alcalóides, também têm demonstrado exercer ação anti-hiperglicêmica e efeitos hipolipemiantes por meio de diferentes mecanismos, como regulação da secreção de insulina das células beta pancreáticas, inibição/retardo da absorção de glicose no lúmen intestinal ou a diminuição do acúmulo de lipídios hepáticos, entre outros (BARBALHO *et al.*, 2011^a; MCKAY; BLUMBERG *et al.*, 2006; HU *et al.*, 2014; ABOU EL-SOUD *et al.*, 2007).

A inibição da α -glucosidase intestinal e leve inibição da α -amilase pancreática também constitui um mecanismo de ação da regulação da glicemia e os fenólicos desempenham um papel mediador nessa inibição (BARBALHO *et al.*, 2011^a). Além do mais, o mentol, constituinte mais abundante na hortelã-pimenta, apresentou efeito na estimulação da secreção de insulina nas células β pancreáticas e pode aumentar a sensibilidade à insulina, aumentando assim a captação de glicose. Esse aumento na secreção de insulina pode ser alcançado despolarizando a membrana das células β pela modulação dos canais de potássio ou pela proteção dessas células contra a agressão e apoptose. O mentol apresentou mecanismo de ação semelhante às sulfoniluréias, sendo capaz de inibir os canais K sensíveis ao ATP na membrana das células β , aumentando a exocitose da insulina. Além disso, o mentol aumentou a capacidade de sobrevivência das células β ao estimular a expressão de Bcl-2, um fator anti apoptótico (MURUGANATHAN *et al.*, 2017). Na Tabela 3 estão apresentados estudos que avaliaram a ação da hortelã-pimenta *in vitro*, sobre as enzimas responsáveis pelo metabolismo dos carboidratos.

Tabela 3 - Ação da hortelã-pimenta na inibição das enzimas chaves para o metabolismo dos carboidratos (In vitro).

Forma de apresentação da planta	Resultado	Referência
Extrato seco	Inibição significativa das principais enzimas do DM2 (α -glucosidase) e da hipertensão (enzima de conversão da angiotensina 1, ACE)	CAM <i>et al.</i> , 2020
Infusão	Déficit hídrico aumenta a síntese de compostos fenólicos pelas plantas, que aumenta a capacidade antioxidante e de inibição da atividade da lipase pancreática e da α -amilase	FIGUEROA-PÉREZ <i>et al.</i> , 2014 ^a
Extrato aquoso e alcoólico	Ambos os extratos inibiram ação da α -glucosidase, no entanto, o ext. aquoso se mostrou mais eficaz (85,9%)	KWON <i>et al.</i> , 2006

Extrato e óleo essencial (OE)	OEs expressaram alta inibição da amilase, enquanto os extratos foram potentes inibidores da glucosidase.	PAVLÍĆ <i>et al.</i> , 2021
Extrato alcoólico	Inibição da glicação de proteínas (39,8%)	RAMKISSOON <i>et al.</i> , 2013
Extrato alcoólico	Inibição considerável da α -glucosidase	SARIKURKCU <i>et al.</i> , 2017

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

2.2.4. Toxicidade

A capacidade de cura de compostos bioativos na forma isolados ou medicamentos oriundos de plantas já é reconhecida, no entanto, seus potenciais efeitos toxicológicos ou fatais necessitam ser mais estudados. Os estudos toxicológicos são de grande importância para o uso de plantas e produtos naturais. Essas propriedades toxicológicas podem ocorrer por diferentes mecanismos que incluem toxicidade direta, contaminação e interações farmacológicas com drogas e / ou outras ervas. O teste de toxicidade primária de qualquer substância química é invariavelmente realizado de forma aguda, sendo a dose letal mediana ou LD50 empregada como método de avaliação há anos (RODRIGUEZ-FRAGOSO *et al.*, 2008; RISPIN *et al.*, 2002).

A faixa de valores para a dose letal média (LD50) do óleo essencial de hortelã-pimenta é de 2.410 - 4441 mg / kg peso corporal (PC) em ratos. Enquanto em camundongos, maior que 1600 mg / kg e com uma dose aguda de 0,2 ml / kg PC, foi observado interação medicamentosa com midazolam, prolongando o tempo de sono e com o pentobarbital, potencializando de forma crônica a incoordenação motora. A administração de 100 mg / kg PC por dia de OE hortelã-pimenta durante 90 dias em ratos causa nefropatia (formação de gotículas hialinas) e espaços semelhantes a cistos espalhados em toda a substância branca dos tecidos cerebelares. Apesar desse achado, não há evidência de que a encefalopatia ou degeneração epitelial ocorre no cérebro (CROTEAU *et al.*, 2005; MALEKMOHAMMAD *et al.*, 2019; DEBBAB *et al.*, 2007; SAMOJLIK *et al.*, 2012; NAIR, 2001; SPINDLER; MADSEN, 1992).

Quanto a toxicidade dos isômeros de mentol (L-mentol, D-mentol e D / L-mentol) presentes no óleo de hortelã-pimenta observa-se toxicidade oral aguda baixa com valores de LD50 tipicamente maior que 2.000 mg / kg em ratos e camundongos. Contudo, esses isômeros provocaram irritação nos olhos, pele e trato respiratório, ainda que estudos sugeriram que houve baixa atividade de sensibilização por uma variedade de vias específica de cada espécie (DEBBAB *et al.*, 2007; OECD SIDS, 2003;). Por sua vez, a mentona em doses superiores a 200 mg/kg PC por dia causou aumento relativo do fígado e baço (MADSEN *et al.*, 1986;). Mentol administrado por 28 dias (\leq 800 mg / kg) em ratos causou alterações hepatocelulares (vacuolização de hepatócitos) e pulegona (\leq 160 mg / kg) também não foi apenas relatada como hepatotóxica, mas também neurotóxica. Conseqüentemente, causou perda de peso, atonia, diminuição da creatinina sérica, alterações histopatológicas no fígado e na substância branca do cerebelo (NAIR, 2001; THORUP *et al.*, 1983).

Em outro estudo, o efeito do mentol natural brasileiro foi examinado em uma variedade de espécies de animais durante a gestação. Estas espécies incluíram camundongos (\leq 185 mg / kg / dia do 6° ao 15 dia de gestação), ratos (\leq 218 mg / kg/dia do 6° ao 15 dia de gestação), hamsters (\leq 405 mg / kg / dia do 6° ao 10° dia de gestação) e coelhos inseminados artificialmente (\leq 425 mg / kg / dia do 6° a 18° dia de gestação) e foi concluído que o mentol não possui efeito teratogênicos e não desencadeia quaisquer anormalidades fetotóxicas (NAIR, 2001). Entretanto, altas doses de mentol são capazes de induzir dor abdominal, convulsões, náuseas, ataxia, sonolência e coma em crianças (MALEKMOHAMMAD *et al.*, 2019).

Em um ensaio clínico triplo-cego com 96 mulheres gestantes com prurido gravídico que tomaram 60 ml de OE de hortelã-pimenta duas vezes ao dia, por 2 semanas, não foi observado nenhum efeito adverso (AMJADI *et al.*, 2012). Da mesma forma, pacientes pediátricos com síndrome do intestino irritável (SII) que consumiram 180 mg de OE de hortelã-pimenta por via oral não apresentaram qualquer efeito adverso (KEARNS *et al.*, 2015).

No entanto, em alguns pacientes, o uso de hortelã-pimenta é acompanhado por sintomas orais como síndrome da boca ardente e ulceração oral (WILKINSON; BECK, 1994; BALAKRISHNAN, 2015). A administração de mentol e óleo essencial de hortelã-pimenta em ratos Wistar adultos demonstrou estimulação da atividade colerética. Esse efeito foi atribuído à capacidade do mentol inibir a ligação do β -D-glucuronídeo, um composto colestático, do plasma hepático da membrana de ratos

(TRABACE et al., 1992 ; TRABACE et al. 1994). A detecção na bÍlis de catabÓlicos da hortelã-pimenta e do seu Óleo essencial é indicadora da respectiva metabolizaçÓo nos hepatÓcitos (AVATO et al. 1998) Dessa forma, o uso Óleo essencial é contraindicado em pacientes com obstruçÓo do ducto biliar, inflamaçÓo da bexiga e distúrbios hepáticos. Assim como, o uso de cápsulas de Óleo de hortelã-pimenta em pacientes com refluxo gastrointestinal, hérnia de hiato ou cálculos renais também deve ser evitado.(NAIR, 2001).

Um outro efeito adverso do uso de hortelã-pimenta foi detalhado em ratos que receberam infusÓo de hortelã-pimenta em altas doses (20g / L), onde ocorreu um aumento nos nÍveis do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), com diminuiçÓo na concentraçÓo total de testosterona (MALEKMOHAMMAD et al., 2019; URITU et al., 2018; AKDOGAN et al., 2003).

O Óleo de hortelã-pimenta pode causar azia ou irritaçÓo perianal, bradicardia e tremor muscular, reaçÓo de hipersensibilidade, dermatite de contato, dor abdominal e icterícia em recém-nascidos (BUSH et al., 2007). Além disso, interage com as isoformas do citocromo P450 e, portanto, pode modificar os nÍveis de drogas metabolizadas por esses citocromos, por exemplo, inibindo o metabolismo da ciclosporina no fÍgado de ratos e em microsomas hepáticos de humanos in vitro (UNGER; FRANK, 2004).

Com base em seus valores de LD50 relatados (≤ 2000 mg / kg em roedores) a hortelã-pimenta pode ser classificada como moderadamente tÓxica (DEBBAB et al., 2007). Tendo em vista a possibilidade dos efeitos colaterais e o potencial para interaçÓes medicamentosas, o uso clÍnico deste medicamento fitoterápico deve ser realizado com segurança (MALEKMOHAMMAD et al., 2019). Além do mais, nÓo há relatÓrios disponÍveis sobre a toxicidade crÔnica da hortelã-pimenta em humanos (NAIR, 2001). Torna-se, portanto, difÍcil usar os resultados obtidos em animais para definir os nÍveis de toxicidade em humanos, uma vez que foi observado que a toxicidade da hortelã-pimenta pode variar de acordo com a espÉcie, ou sexo na mesma espÉcie (VIGAN, 2010).

Outros estudos afirmam que os Óleos essenciais da hortelã-pimenta podem ser seguros em baixas concentraçÓes, mas exibem toxicidade para humanos em altas concentraçÓes representadas como dosagens letais (LD50 2410 – 4441 mg/kg em ratos). Contudo, o chá de hortelã-pimenta é geralmente considerado seguro para consumo regular, sendo determinado que uma xÍcara de chá de hortelã-pimenta inclui aproximadamente 5 g da folha de hortelã-pimenta. Ademais, a hortelã-pimenta foi considerada mais segura como medicamento fitoterápico quando comparada a hortelã-verde (*Mentha spicata*) (RAUT; KARUPPAYIL, 2014; AKDOGAN et al., 2003). Na

tabela 4 estão apresentadas informações sobre a toxicidade da hortelã-pimenta em animais.

Tabela 4 - Toxicidade da hortelã-pimenta.

Composto	Espécie	Achado principal	Referência
Óleo essencial de hortelã-pimenta	Camundongo	LD50 ^{*1} = 1612.45 mg/kg	DEBBAB <i>et al.</i> ,2007.
Óleo essencial de hortelã-pimenta	Rato:100 mg / kg por dia por 90 dias	Nefropatia	SPINDLER; MADSEN, 1992.
Mentol	Ratos/camundongos	LD50 = 2046-2615 mg/kg	OECD SIDS, menthols,2003.
Mentol	camundongos: 3913 ou 4773 mg / kg / dia) por 13 semanas	Diminuição do peso corporal	OECD SIDS, menthols,2003
Mentol	Ratos: 937 e 998 mg / kg / dia por 13 semanas	Nefrite intersticial espontânea	OECD SIDS, menthols,2003
Mentol	Ratos: 188 ou 375 mg / kg / dia por 103 semanas	Inflamação renal em machos e diminuição mamária glândula fibroadenomas em fêmeas	NTP, 1979.
Mentona	Ratos	Hepatotoxicidade e distúrbios cerebelares	MADSEN <i>et al.</i> , 1986.
Mentona	Rato (subcrônico)	200 mg / kg / dia toxicidade	TISSERAND; YOUNG, 2014.
Pulegona	Rato Oral - 28 dias	NOEL ^{*2} <160 mg / kg / dia	MØLCK, 1998.
Pulegona	Rato: 2 anos	75mg / kg Fatalidade	NTP, 2011.
Pulegona	Camundongo: 2 anos	150 mg / kg Fatalidade	NTP, 2011.
Mentofurano	Rato (23 mg / kg) Dieta de 14 dias	Sem efeito adverso	VAN MILLER; WEAVER, 1987)
*1: Dose letal mediana (LD50); *2: Nível de efeito não observado (NOEL).			

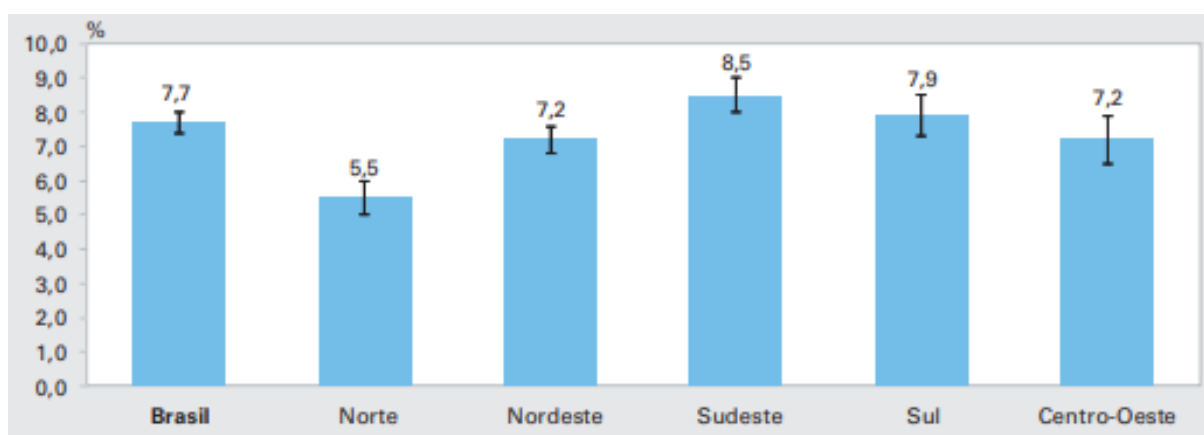
Fonte: Adaptado de MALEKMOHAMMAD *et al.* 2019.

2.3. Diabetes Mellitus (DM)

O diabetes mellitus é uma desordem metabólica crônica causada pela falta absoluta ou relativa de insulina e representa a quinta maior causa de morte no mundo (YARIBEYGI *et al.*, 2020). Segundo a Federação Internacional do Diabetes (IDF), em 2021 537 milhões de adultos, entre 20 e 79 anos, viviam com DM (1 em cada 10 indivíduos) e ocorreram 6,7 milhões de mortes (1 a cada 5 segundos) associadas ao DM. Estima-se que em 2045 serão 783 milhões de diabéticos no mundo, instituindo um importante problema de saúde pública (KHURSHEED *et al.*, 2019).

O Brasil apresentou, em 2021, 15.7 milhões de adultos diabéticos (20 a 79 anos), sendo o maior número entre todos os países das Américas Central e do Sul, contabilizando 55,6% dos óbitos por DM nessas regiões e seus custos foram em torno de 243.6 bilhões de reais, o mais alto da América Latina. E, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), neste mesmo ano, as regiões Sudeste e Sul apresentaram as maiores proporções de pessoas que referiram diagnóstico médico de DM (Figura 7). A maior concentração de portadores de DM estava alocada na região urbana (7,9%) em relação à zona rural (6,3%), com maior prevalência em mulheres (8,4%) em relação aos homens (6,9%). E, quanto maior a faixa etária, maior o percentual de indivíduos acometidos pelo DM, variando de 0,6%, entre 18 e 29 anos e 21,9%, entre 65 e 74 anos. Para aqueles com 75 anos ou mais, o percentual foi de 21,1% (IDF,2021; IBGE, 2020).

Figura 7 - Proporção de pessoas de 18 anos ou mais que referiram diagnóstico médico de DM, com indicação do intervalo de confiança de 95%, segundo as grandes regiões, em 2019.



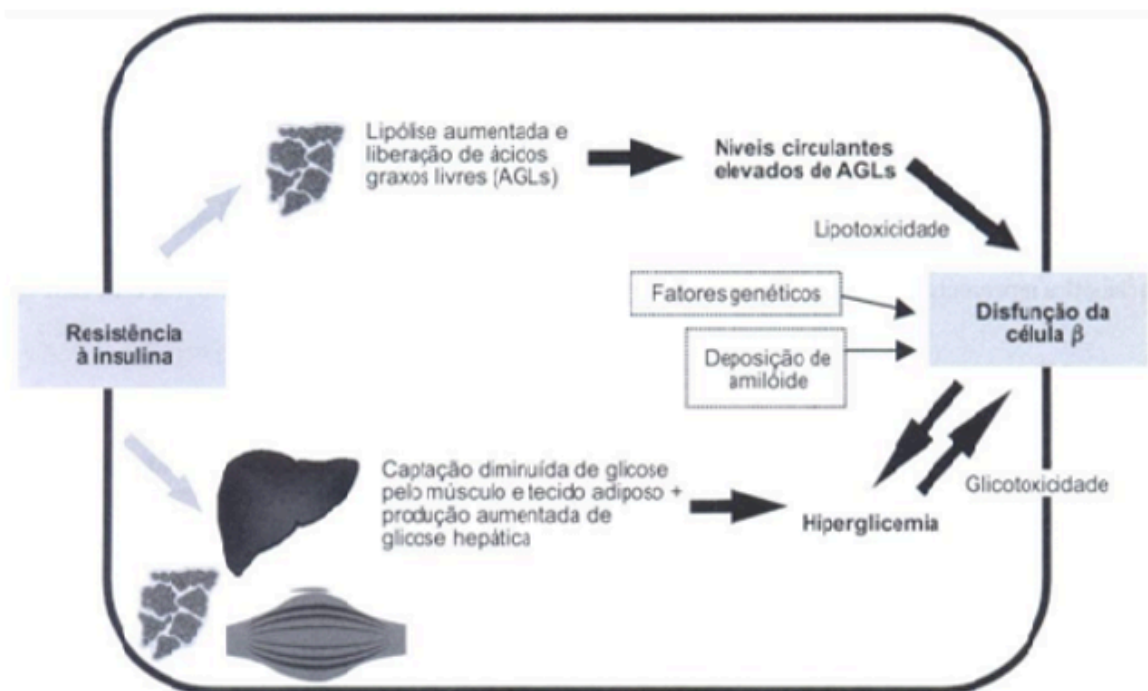
Fonte: IBGE, 2020.

O diabetes mellitus é classificado em três subtipos principais: DM tipo 1, tipo 2 e DMG. No DM Tipo - 1 (DM1) o sistema imunológico ataca erroneamente as células β do pâncreas e os genes desempenham um papel crucial. No DM Tipo - 2 (DM2) há interação entre fatores genéticos e de estilo de vida que são determinantes para o desenvolvimento do diabetes mellitus; como, por exemplo, a presença de obesidade ou o sobrepeso (RANG *et al.*, 2003; DEFRONZO, 2009). O DM gestacional (DMG) é definido como intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez, onde o sobrepeso e obesidade maternos, idade fértil mais avançada, história prévia de DMG, história familiar de DM2 e etnia são os principais fatores de risco (BUCHANAN; XIANG, 2005; MCINTYRE *et al.*, 2007).

O DM tipo 2 é a forma mais expressiva da doença e representa cerca de 90% dos casos em todo mundo, e sua fisiopatologia pode envolver um ou uma combinação de mecanismos como: redução da secreção de insulina pelas células β das ilhotas de Langerhans, secreção elevada de glucagon pelas células α das ilhotas de Langerhans, aumento da produção de glicose no fígado, disfunção do neurotransmissor no cérebro e resistência insulínica, aumento da lipólise, aumento da reabsorção de glicose pelo rim, redução do efeito da insulina no intestino delgado e comprometimento ou diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos como músculo esquelético, fígado e tecido adiposo (BELLOU *et al.*, 2018; DEFRONZO, 2009).

Normalmente a patogênese do DM2 começa com a resistência à insulina, que aumenta gradualmente a demanda das células β para secretar este hormônio. Na maioria das pessoas, a glicemia é mantida facilmente por um aumento compensatório na secreção da insulina. No entanto, em indivíduos que são suscetíveis a desenvolver DM2, as células β eventualmente não conseguem compensar a resistência à insulina, resultando em intolerância à glicose e, finalmente, hiperglicemia de jejum e diabetes mellitus evidente, como mostra a Figura 1. Estima-se que 40 a 50% das funções das células β se perdem até o diagnóstico, e que exista uma perda adicional de 4 a 5% por ano após diagnóstico (CERF, 2013; ZHENG *et al.*, 2018; KENDALL *et al.*, 2009; UKPDS, 1995; BRETZEL *et al.*, 2009).

Figura 8 - Fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).



Fonte: LOPES *et al.*, 2012.

A detecção precoce e o tratamento imediato podem reduzir as complicações do DM2. O rastreamento para pré-diabetes e DM2 deve ser considerado para todos os indivíduos que têm sobrepeso ou obesidade e pelo menos um fator de risco para DM2, conforme descrito no Quadro 1 (ADA, 2020; SBD, 2022).

Quadro 1 - Critérios para rastreamento do DM2.

Idade acima de 45 anos;
Sobrepeso e obesidade ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$)
Parente de primeiro grau com DM tipo 2;
Indivíduos membros de populações de risco (afro-americanos, hispano-americanos, latinos, indígenas e outras);
Histórico de doenças cardiovasculares;
Hipertensão ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ou em terapia para hipertensão);
HDL- colesterol $< 35 \text{ mg/dl}$ e/ou triglicérides $> 250 \text{ mg/dl}$;
Mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP);
Sedentarismo;
Outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (por exemplo, obesidade grave, acantose nigricans);
Alterações prévias da regulação da glicose e pacientes com pré-diabetes;
Diabetes gestacional ou macrosomia prévia;
Portadores de HIV.

Fonte: Adaptado da ADA, 2020; SDB; 2022.

Um diagnóstico do DM2 é baseado em uma glicemia de jejum (8 horas) \geq a 126 mg / dL, teste de tolerância oral à glicose (TOTG) \geq a 200 mg / dL (2 horas após a sobrecarga oral de 75 g de glicose) e/ou pela hemoglobina glicada (HbA1C) \geq a 6,5% ou mais (Tabela 5) (ADA, 2020; SBD; 2022).

Tabela 5 - Critérios laboratoriais para diagnóstico do DM2 e pré-diabetes.

Categoria	Jejum (mg/dl)	TOTG 75g – 2 h (mg/dl)	HbA1c (%)
Normal	< 100	< 140	< 5,7
Pré-diabético	\geq 110 e < 125	\geq 140 e <199	5,7 a 6,4
DM2	\geq 125	\geq 199	>6,4
DMG	\geq 92 e < 125	1h: \geq 180* 2h: 153 a 199	5,7 a 6,4**
DM diagnosticado na gestação	\geq 126	2h: \geq 200*	\geq 6,5

Tabela 5 - Critérios laboratoriais para diagnóstico do DM2 e pré-diabetes.

Categoria	Jejum (mg/dl)	TOTG 75g – 2 h (mg/dl)	HbA1c (%)
Normal	< 100	< 140	< 5,7
Pré-diabético	\geq 110 e < 125	\geq 140 e <199	5,7 a 6,4
DM2	\geq 125	\geq 199	>6,4
DMG	\geq 92 e < 125	1h: \geq 180* 2h: 153 a 199	5,7 a 6,4**
DM diagnosticado na gestação	\geq 126	2h: \geq 200*	\geq 6,5

* Após 24° semana de gestação ** Risco aumentado para DMG

Fonte: Adaptada da ADA, 2020; SBD, 2022.

Segundo Triches et al., 2019 a presença de DM é um fator de risco independente para doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca, sendo as principais causas de morte nesses pacientes. O risco relativo à doença cardiovascular aumenta de duas a quatro vezes nos pacientes com DM2 comparados à população em geral. A incidência e gravidade de doença arterial coronariana e de doença cerebrovascular são maiores em pacientes diabéticos quando comparados aos não diabéticos. Entre os pacientes com acidente vascular cerebral, a prevalência de DM é três vezes maior do que nos indivíduos sem DM. Entre as complicações microvasculares do diabético a doença renal é a mais comum, afetando aproximadamente 25% da população diabética (ZELNICK *et al.*, 2017). Outra patologia comum entre os diabéticos é a retinopatia que representa a causa de cegueira mais comum no mundo e geralmente está relacionada ao edema macular diabético que prejudica a visão central ou a retinopatia diabética proliferativa, que pode levar à formação de novos vasos sanguíneos e tecido fibroso, resultando em descolamento retiniano fracionado e hemorragia pré-retiniana ou vítrea (LYNCH; ABRÀMOFF, 2018).

2.3.1. Tratamentos e efeitos colaterais do diabetes mellitus

O aumento do número de pessoas com DM ou a extensão da sobrevivência dos diabéticos provavelmente alterará o perfil da doença em muitas populações ao redor do mundo, principalmente devido à maior incidência de complicações específicas do diabetes mellitus, como insuficiência renal e doença arterial periférica. A epidemiologia de outras condições frequentemente associadas ao DM, incluindo infecções e doenças cardiovasculares, também pode mudar, com efeitos diretos na qualidade de vida, demandas de serviços de saúde e custos econômicos (HARDING *et al.*, 2019). Essas complicações macrovasculares devastadoras (doença cardiovascular) assim como as complicações microvasculares (como doença renal diabética, retinopatia diabética e neuropatia) levam ao aumento da mortalidade, cegueira, insuficiência renal e uma diminuição geral da qualidade de vida em indivíduos com DM (Figura 9) (COLE; FLOREZ,

2020). O tratamento do DM2 é complexo, exigindo acompanhamento constante, educação e o uso de medicamentos crônicos para prevenir complicações. Tratamentos não farmacológicos e/ou farmacológicos podem ser necessários (ADA, 2020).

Para o tratamento farmacológico da DM2 as pesquisas apontam as sulfoniluréias que aumentam a liberação de insulina pelo Ilhéus pancreáticos; biguanidas que reduz a produção hepática de glicose; agonistas do receptor γ ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) que reforça ação da insulina; inibidores da α -glucosidase que interfere na absorção de glicose no intestinal e seus principais efeitos colaterais são apresentados na tabela 6 (Tabela 6) (ADA, 2020; DUNPHY *et al.*, 2015; CHAUDHURY *et al.*, 2017; SMITH-SPANGLER *et al.*, 2012; SINGH; DWIVEDI, 2017).

Tabela 6 - Drogas hipoglicemiantes e seus efeitos colaterais.

Classe	Efeitos colaterais	Referências
Agonistas do receptor γ	Hipoglicemia quando combinado com outros antidiabéticos, diminuem o nível de hematócrito e hemoglobina e aumentam o risco de fratura óssea	LEBOVITZ, 2019.
Biguanidas	desconforto gastrointestinal, incluindo diarreia, cólicas, náuseas, vômitos, aumento da flatulência e diminuição da absorção de vitamina B12 a longo prazo	SANCHEZ-RANGE L; INZUCCHI, 2017.
Inibidores da α -glucosidase	inchaço, flatulência, irritação gastrointestinal	DEROSA; MAFFIOLI, 2012.
Sulfoniluréias	tontura, sudorese, confusão, nervosismo, fome, ganho de peso, reação cutânea, dor de estômago e escuridão urina colorida	SOLA <i>et al.</i> , 2015.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Essas classes de drogas são administradas como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos hipoglicemiantes. Contudo, os medicamentos antidiabéticos são caros e nem sempre conseguem controlar efetivamente a glicemia. Além disso, há um crescente interesse em desenvolver medicamentos fitoterápicos e seus compostos

bioativos como uma terapia alternativa para DM2, devido aos efeitos colaterais causados pelos agentes terapêuticos sintéticos, que por sua vez, são estruturalmente semelhantes aos fitoquímicos das plantas das quais foram inicialmente isolados (ALHADRAMY, 2016; WARIYAPPERUMA *et al.*, 2020; TAFRIHI *et al.*, 2021). Por exemplo, o cloridrato de metformina que é um derivado da guanidina, composto ativo da *Galega officinalis*, popularmente conhecida como Lilás Francês que foi usada por séculos na Europa como tratamento do DM desde a época medieval (GRAHAM *et al.*, 2011).

O uso de plantas medicinais na forma de monoterapia nos estágios leves da doença, na prevenção e em combinação com a terapia tradicional para as formas mais graves da doença é promissor e vantajoso por apresentar baixa toxicidade, efeito farmacológico leve, capacidade de uso prolongado e sem efeitos colaterais significativos, além da boa interação com drogas sintéticas (GOTHAI *et al.*, 2016; GOVERNA *et al.*, 2018; SAVYCH *et al.*, 2019). Segundo Awuchi, 2021 diversas plantas medicinais têm se mostrado eficazes no tratamento e controle do DM como apresentado na tabela 7.

Tabela 7 - Plantas conhecidas como eficazes no tratamento do DM.

Nome científico	Parte da planta	Tipo de estudo	Resultado	Referência
<i>Allium sativum</i>	Bulbo	In vivo	Melhora o controle glicêmico através do aumento de secreção de insulina e melhora a sensibilidade à insulina	XIE <i>et al.</i> , 2011.
<i>Aloe vera</i>	Folhas	In vitro	Previne alterações nos níveis de insulina e melhora do tecido renal de animais diabéticos	RAO; NAMMI, 2006.
<i>Bauhinia forficata</i>	Folhas	In vitro	Reduz significativamente a glicemia	MORADI <i>et al.</i> , 2018.
<i>Cinnamomum verum</i>	Toda a planta	In vivo	Reduz dos riscos de doenças cardiovasculares e DM. Reduziu da HbA1C de pacientes com DM2	XIE <i>et al.</i> , 2011.

<i>Ginseng</i>	Raiz, bagas, talo, folhas	In vivo e in vitro	Reduziu significativamente a glicemia de jejum e resistência insulínica em pacientes DM2. Efeitos positivos tanto para DM1 quanto para DM2	MORADI <i>et al.</i> , 2018; XIE <i>et al.</i> , 2011.
<i>Gymnema sylvestre</i>	Folhas	In vitro	Efeitos hipoglicemiantes em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina	RAO <i>et al.</i> , 2010
<i>Momordica charantia</i>	Frutas	In vivo	Reduz níveis séricos de glicemia pós-prandiais e em jejum em pacientes com DM2. Ação ocorre pelo aumento da expressão do GLUT4, ativando a AMPK, inibindo a proteína tirosina fosfatase 1B, promovendo a recuperação das células beta e ação análoga à insulina	XIE <i>et al.</i> , 2011.
<i>Zingiber zerumbe</i>	Raízes	In vitro	Reduziu os níveis de glicose em ratos DM	YU <i>et al.</i> , 2015.

Fonte: Adaptado de Awuchi, 2021.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral:

- Avaliar a efetividade e segurança alimentar da utilização da hortelã-pimenta como hipoglicemiante, por meio de revisão integrativa da literatura.

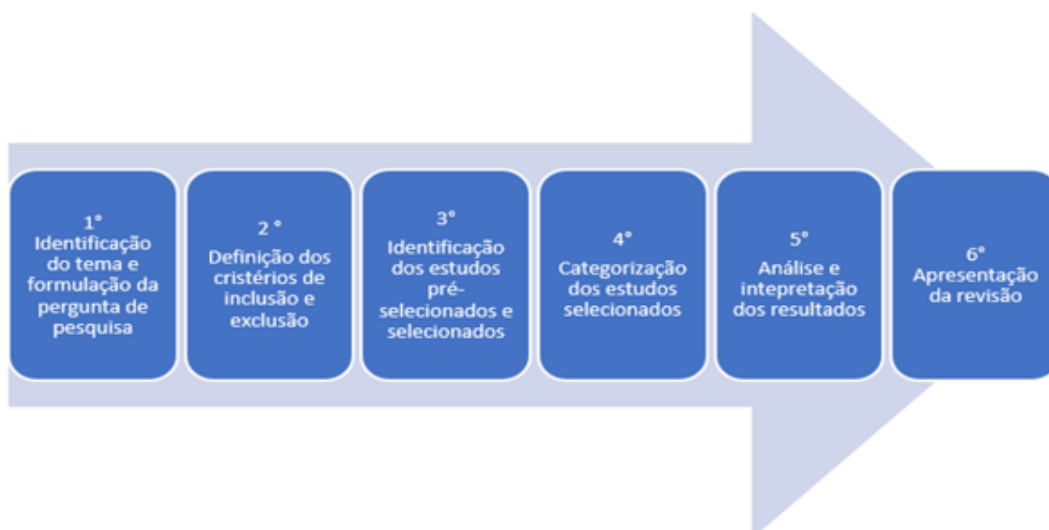
3.2. Específicos:

- Descrever as ações bioquímicas, os princípios bioativos e os mecanismos de ação da hortelã-pimenta na redução da glicemia;
- Identificar e evidenciar as ações adversas ao consumo dessa espécie;
- Identificar a dosagem segura de hortelã-pimenta a ser utilizada por dia para efeito hipoglicemiante, com melhora do controle glicêmico;
- Desenvolver um manual objetivo e prático para auxiliar nutricionistas na prescrição de algumas plantas com ação hipoglicemiantes.

4. METODOLOGIA

Para a construção desta revisão integrativa foi preciso percorrer seis etapas distintas: identificação do tema e da pergunta norteadora, ou da questão; definição dos critérios de inclusão e de exclusão dos estudos; identificação dos estudos; categorização dos estudos incluídos; análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão e síntese do conhecimento (Figura 9) (BOTELHO et al., 2011).

Figura 9 - Etapas da revisão integrativa.



Fonte: Adaptada de BOTELHO et al., 2011.

4.1. Identificação do tema e questão norteadora

A pergunta da pesquisa foi elaborada, de acordo com a estratégia PICO (Quadro 2).

Quadro 2 - Estratégia PICO

P (POPULAÇÃO)	Ratos e Humanos
I (INTERVENÇÃO)	Mentha piperita (hortelã-pimenta)
C (CONTROLE)	Grupo controle/placebo
O (OUTCOME/DESFECHE)	Ação hipoglicemiante

Fonte: Elaboração da autora, 2021.

Os questionamentos que nortearam a presente pesquisa foram: a hortelã-pimenta é eficaz como agente hipoglicemiante? Seu uso é seguro? Com as questões definidas, o próximo passo foi a definição dos descritores. E foram organizados em estruturas hierárquicas para posterior recuperação dos artigos.

4.2. Estratégia de pesquisa

A estratégia de busca incluiu termos oriundos do MeSh (Medical Subject Heading) e DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) e descritores não controlados/keywords. Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR para incorporar os termos relacionados à pergunta de pesquisa. E as pesquisas avançadas e sistemáticas foram realizadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Web of Science, Embase/Elsevier, LILACS e Google Scholar de 01 a 31 de novembro de 2021 e com restrição de idioma (inglês, português e espanhol). Como estratégia de busca foram realizados os cruzamentos dos descritores “Diabetes mellitus”, "peppermint" e “Hypoglycemic Agents” específicos para cada plataforma de pesquisa. A tabela 8 mostra os descritores utilizados neste estudo, sintetizando a forma como a busca foi realizada.

Tabela 8 - Descritores e sinônimos para cada base de dados.

Estratégia de busca – PubMed
Palavras chaves
#1: : (Diabetes OR Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type 2 OR Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant OR Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant OR Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent OR Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Stable OR Stable Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II OR NIDDM OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent OR Diabetes Mellitus, Maturity-Onset OR Diabetes Mellitus, Maturity Onset OR Maturity-Onset Diabetes Mellitus OR Maturity Onset Diabetes Mellitus OR MODY OR Diabetes Mellitus, Slow-Onset OR Diabetes Mellitus, Slow Onset OR Slow-Onset Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus OR Maturity-Onset Diabetes OR Diabetes, Maturity-Onset OR Maturity Onset Diabetes OR Type 2 Diabetes OR Diabetes, Type 2 OR Diabetes Mellitus, Adult-Onset OR Adult-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Adult Onset OR Diabetes Mellitus, Experimental OR Experimental Diabetes Mellitus OR Alloxan Diabetes OR Diabetes, Alloxan OR Streptozotocin Diabetes OR Diabetes, Streptozotocin OR Streptozocin Diabetes OR Diabete, Streptozocin OR Diabetes, Streptozocin OR Streptozocin Diabetes)
#2: (Mentha piperita OR Peppermint OR Mentha x piperita)
(#1) AND (#2)
Estratégia de Busca- Web of Science
Palavras chaves
#1: ALL= ((Diabetes OR Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type 2 OR Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Stable OR NIDDM OR Diabetes Mellitus, Maturity Onset OR MODY OR Slow-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Adult Onset OR Diabetes Mellitus, Experimental OR Experimental Diabetes Mellitus OR Alloxan Diabetes OR Diabetes, Alloxan OR Streptozotocin Diabetes OR Diabetes, Streptozotocin OR Streptozocin Diabetes OR Diabete, Streptozocin OR Diabetes, Streptozocin OR Streptozocin Diabetes)
#2: ALL= ((Mentha piperita OR Mentha x piperita OR Peppermint))
#1 AND #2
Estratégia de busca - Scielo
Palavras chaves
#1: (Diabetes) OR (Diabetes Mellitus) OR (Diabetic)
#2: (Mentha piperita) OR (Mentha x piperita) OR (Peppermint)
(#1) AND (#2)
Estratégia de busca – Scopus/ Elsevier

Palavras chaves

#1: Diabetes OR 'Diabetes Mellitus' OR 'Diabetes Mellitus Tipo 2' OR Diabetic OR 'Diabetes Mellitus, Experimental'

#2: 'Mentha x piperita' OR 'Mentha piperita' OR Peppermint

#1 AND #2

Estratégia de busca – LILACS

Palavras chaves

#1: Diabetes OR Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type 2

#2: Mentha x piperita OR Mentha piperita OR Peppermint

#1 AND #2

Estratégia de busca – Google Scholar

Palavras chaves

#1: Diabetes OR (Diabetes Mellitus, Type 2) OR Diabetic

#2: (Mentha piperita) OR (Mentha x piperita) OR Peppermint

(#1) AND (#2)

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1. Critérios de inclusão

Os artigos foram inicialmente selecionados pelo título e resumo de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- ✓ Estudo com ratos machos e/ou fêmeas, idades e linhagens;
- ✓ Estudos com humanos de todos os sexos e idade;
- ✓ Estudos na língua inglesa, espanhola e portuguesa;
- ✓ Estudos que utilizaram veículo / placebo ou controle;
- ✓ Estudos que utilizaram tratamento com preparação (mono herbal) em qualquer dosagem, administrada em qualquer momento e frequência de dosagem com *Mentha piperita*;

4.3.2. Critérios de exclusão

Foram definidos como critérios de exclusão:

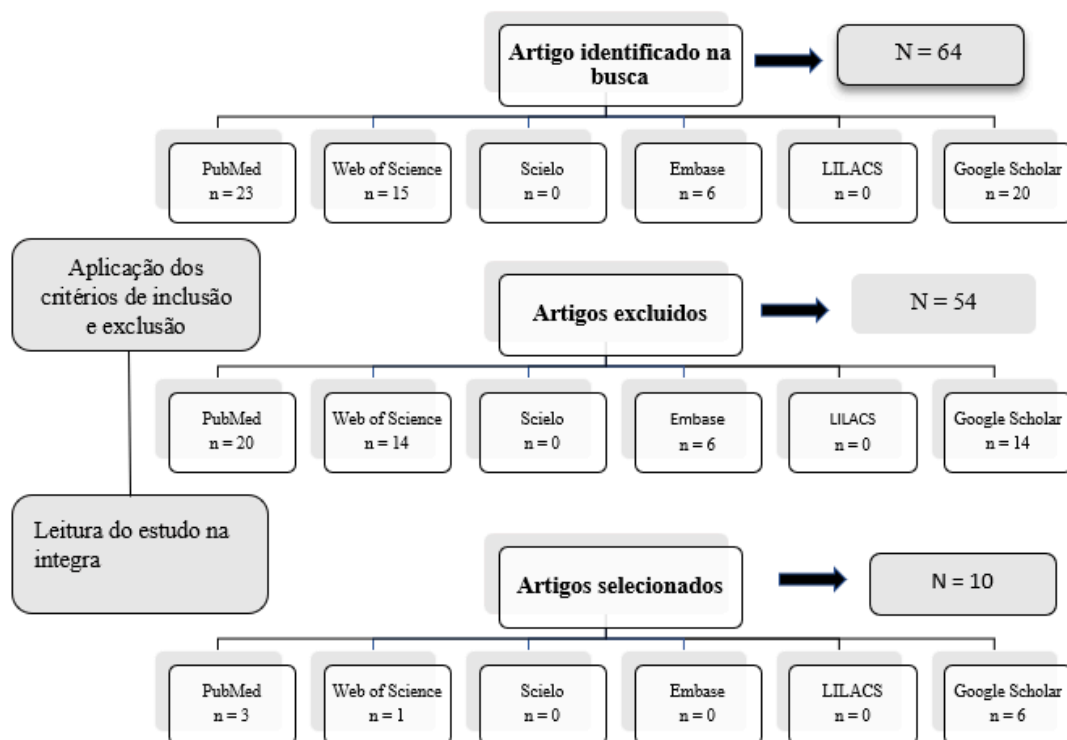
- ✓ Estudos que não descrevessem a concentração da *Mentha*;

- ✓ Estudos que não especificaram o tempo de administração da Mentha;
- ✓ Estudos de: série de casos, relatos de caso e revisão de literatura;
- ✓ Estudos que administraram os princípios ativos isoladamente;
- ✓ Estudos duplicados;
- ✓ A impossibilidade de acesso aos estudos na íntegra.

4.4. Identificação dos estudos

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos por um consenso alcançado por todos os autores, considerando a questão de pesquisa e os objetivos do estudo, na tentativa de obter uma ampla gama de resultados da estratégia de busca. Os estudos potencialmente elegíveis na pesquisa, foram exportados para o software de gerenciamento de referência Mendeley para eliminar duplicatas. Após análise de título e resumo, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, os estudos elegíveis foram selecionados para leitura na íntegra. Em obediência aos critérios de inclusão e exclusão foram eleitos 10 artigos que passaram a compor a amostra, conforme fluxograma, construído seguindo a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (GALVÃO et al., 2015) apresentado na figura 10.

Figura 10 - Processo de Seleção dos Estudos – Aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão.



Fonte:

Elaborado pela autora, 2022.

4.5. Síntese dos dados

Foram considerados os seguintes dados a serem colhidos: Forma de apresentação (suco, infusão, extratos e óleo essencial), parte da planta, doses, método/design experimental em animais e humanos, duração, via de administração, solução usada como controle, viabilidade bioquímica após exposição e resultados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca dos artigos sobre o uso do hortelã-pimenta como agente hipoglicemiante, foram encontrados 10 artigos que contemplavam o objetivo do estudo. Devido à literatura escassa, foram incluídos artigos que envolviam o uso hortelã-pimenta (*Mentha piperita*) tanto em seres humanos quanto em animais. Entre os artigos analisados, três são da base de dados PubMed; um da Web of Science e seis do Google Scholar. Dos 10 artigos apenas 1 (10%) foi publicado em um periódico nacional, os

demais foram publicados em periódicos internacionais, no idioma inglês; nenhuma publicação em língua espanhola e portuguesa foi selecionada para análise. Em relação aos países de desenvolvimento dos estudos, houve a seguinte distribuição: Índia (n=4; 40%), Brasil (n=2; 20%), Iran (n=2; 20%), Egito (n=1; 10%) e México (n=1; 10%).

Quanto ao período compreendido das publicações, entre os anos de 2006 e 2017 conforme demonstra o gráfico 1, destaca-se o ano de 2011 com três publicações, sendo duas brasileiras, possivelmente estimuladas pelas políticas públicas brasileiras tais como: Política Nacional de Plantas Medicinais (PNPM) (BRASIL, 2006^a), Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) de 2006 (BRASIL, 2006^b) e Relação Nacional de Plantas de Interesse ao SUS (RENISUS), em 2009 (BRASIL, 2009).

Figura 11 - Distribuição anual das publicações.



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

A tabela 9 apresenta a origem das publicações, os autores em ordem alfabética, título, país, ano e idioma de publicação, a base de dados e os diferentes periódicos dos trabalhos avaliados. Os resultados serão apresentados, a seguir, por meio do instrumento realizado para a análise. Juntar esse parágrafo ao de cima. A tabela 10 apresenta o resumo dos delineamentos dos estudos; observou-se que há predominância de estudos experimentais, totalizando nove estudos, exceto um estudo clínico não randomizado (humanos).

Tabela 9 - Origem dos estudos.

Autores	Título	Ano	País	Idioma	Base de dados	Revista
Abdellatief, S.A.; Beheiryb R.R.; El-Mandrawy S.A.M.	Peppermint essential oil alleviates hyperglycemia caused by streptozotocin-nicotin amide-induced type 2 diabetes mellitus in rats	2017	Egito	Inglês	PubMed	Journal Biomedicine & Pharmacotherapy.
Angel J.; Sailesh K.S.; Mukkadan J.K.	A study on Anti-diabetic effect of peppermint in alloxan induced diabetic model of wistar rats	2013	Índia	Inglês	Google Scholar	Journal of Clinical and Biomedical Sciences.
Badal R.M.; Badal D.; Badal P.; Kharec A.; Shrivastava J.; Kumar V.	Pharmacological Action of Mentha piperita on Lipid Profile in Fructose-Fed Rats	2011	Índia	Inglês	Google Scholar	Iranian Journal of Pharmaceutical Research.
Barbalho S.M.; Damasceno D.C.; Spada A.P.M.; Da	Metabolic Profile of Offspring from Diabetic Wistar Rats	2011	Brasil	Inglês	PubMed	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.

Silva V.S.; Martuchi K.A.; Oshiiwa M.; Machado F.M.V.F.; Mendes C.G.	Treated with Mentha piperita (Peppermint)					
Barbalho S.M.; Machado F.M.V.F.; Oshiiwa M.; Abreu M.; Guiger E.L.; Tomazela P.; Goulart R.A.	Investigation of the effects of peppermint (Mentha piperita) on the biochemical and anthropometric profile of university students	2011	Brasil	Inglês	Web of Science	Ciência e Tecnologia de Alimentos.
Chandirasegaran, G.; Elanchezhyan, C.; Suhasini, S.; Babby, A.	Antihyperglycemic activity of Mentha piperita ethanol leaves extract on streptozotocin induced diabetic rats.	2014	Índia	Inglês	Manual	International Journal for Pharmaceutical Research Scholars.
Figuroa-Pérez M.G.; Gallegos-Corona M.A.; Ramos-Gomez M.; Reynoso-Camacho R.	Salicylic acid elicitation during cultivation of the peppermint plant improves anti-diabetic effects of its infusions	2015	México	Inglês	PubMed	Journal The Royal Society of Chemistry.

Mesbahzadeh, B.; Akbari, M.; Zadeh, J. B.	The effects of different levels of peppermint alcoholic extract on body-weight gain and blood biochemical parameters of adult male Wistar rats.	2015	Irã	Inglês	Google Scholar	Journal Electronic Physician.
Narendhirakannan R.T.; Subramanian S.; Kandaswamy M.	Biochemical evaluation of antidiabetogenic properties of some commonly used indian plants on streptozotocin-induced diabetes mellitus in experimental rats	2006	Índia	Inglês	PubMed	Journal Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.
Sailesh, K.S.; Padmanabha, A.	A comparative study of the anti-diabetic effect of oral administration of cinnamon, nutmeg and peppermint in Wistar albino rats	2014	Índia	Inglês	Manual	International Journal of Health Sciences and Research.

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Tabela 10 - Sumário do delineamento dos estudos

Apresentação	Doses	Método/Design experimental	Duração	Resultados	Referência
Óleo essencial (OE)/ folhas	40 mg e 80 mg/ kg	In vivo: 70 ratos Albinos adultos. Indução: STZ - 60 mg / kg. G I: controle normal G II: controle: 40 mg / kg de OE; G III: controle: 80 mg / kg de OE; G IV: controle DM; G V: DM: 3 mg / kg de glibenclamida; G VI: DM: 40 mg / kg de OE; G VII: DM: 80 mg / kg de OE; Adm.: VO.	15 dias	Os níveis de a glicose no sangue diminuiram e os de insulina sérica e peptídeo C aumentaram. A administração de OE também aumentou o status antioxidante nos ratos tratados. A análise histológica revelou regeneração de os tecidos hepático e pancreático e a extensão das alterações degenerativas foram reduzidos. O exame imuno-histoquímico revelou sobreexpressão na expressão de Bcl – 2 e insulina.	ABDELLATIEF et al., 2017

Suco / folhas	290 mg/ kg	In vivo: 30 ratos Wistar ambos os sexos. Indução: Aloxana - 150mg / kg/ PC. G I: controle normal; G II: controle DM; G III: DM suco de hortelã-pimenta Adm.: VO.	21 dias	Redução significativa da glicose sanguínea dos ratos diabéticos após administração do suco de hortelã-pimenta em todas as amostras semanais ($p < 0,001$).	ANGEL et al., 2013
Extrato aquoso/ folhas	100 mg/kg e 250 mg/kg	In vivo: 24 ratos Sprague Dawley machos. G I: água pura; G II: água com 10% de frutose (Controle); G III: água com 10% de frutose e 100 mg / Kg de extrato hortelã-pimenta; G IV: água com 10% de frutose e 250 mg / Kg de extrato hortelã-pimenta; Adm.: gavagem.	21 dias	Administração do extrato diminui a concentração de colesterol, triglicerídeos, VLDL-c, LDL-c, glicose plasmática e aumento do HDL-c, sem afetar os níveis de insulina e de forma dependente da dose, mostrando a ação benéfica em ratos com resistência à insulina e melhora significativa nos seus índices aterogênicos. Diminuição da peroxidação lipídica e da superóxido dismutase e diminuição nos níveis de catalase e glutathione nos achados histopatológicos.	BADAL et al., 2011
Suco/ folhas	290 mg / kg	In vivo: 60 ratos Wistar adultos, proles dos	30 dias	A glicemia e os níveis de colesterol, LDL-c e triglicerídeos foram significativamente	BARBALHO et al., 2011 ^a

		<p>grupos controles e diabéticos.</p> <p>Indução: STZ - 40 mg/kg.</p> <p>G I: prole de mães controle;</p> <p>G II: prole de mãe controle tratadas com hortelã-pimenta;</p> <p>G III: prole de mães DM controle;</p> <p>G IV: prole de mães DM tratadas com hortelã-pimenta.</p>		<p>reduzidos e os níveis de HDL-c foram aumentou significativamente no grupo G4 em comparação ao grupo G3.</p>	
Suco /folhas	40000 mg/dia	<p>In vivo: 25 indivíduos (18 a 45 anos).</p> <p>Exames de glicemia antes da administração e após a ingestão de 20000 mg/ 200ml de suco de hortelã-pimenta 2x ao dia (manhã e tarde).</p> <p>Adm.: VO.</p>	30 dias	<p>Entre os grupos estudados os resultados mostraram diminuição dos níveis da glicemia (41,5%), do colesterol total (66,9%), do triacilglicerídeos (58,5%), da LDL-c (52,3%), da TGO (70%), da TGP (74,5%) e da ureia (69,3%), enquanto apresentaram aumento nos índices de HDL-c (52%). Redução da pressão arterial (52,5%), perda de peso (43,8%) e redução do IMC (48,7%).</p>	BARBALHO et al., 2011 ^b
Extrato alcoólico	300 mg/kg	<p>In vivo: 24 ratos Wistar machos.</p>	45 dias	<p>Os ratos diabéticos tratados com Mentha piperita diminuiram</p>	CHANDIRASEGARAN et al., 2014

		<p>Indução: STZ - 50 mg/kg</p> <p>G II: controle;</p> <p>G II: controle diabético;</p> <p>G III: DM com 300 mg/kg de extrato de hortelã-pimenta;</p> <p>G IV: DM com 600 µg/kg de glibenclamida;</p>		<p>significativamente o nível de sangue glicose e creatinina, bem como aumento do nível de insulina, glicogênio, peso corporal. Esses achados demonstraram que a <i>Mentha piperita</i> possui atividade anti-hiperglicêmica contra ratos diabéticos induzidos por STZ.</p> <p>Os efeitos antidiabéticos da <i>Mentha piperita</i> foram comparados com a droga de referência padrão glibenclamida.</p>	
<p>Infusão do extrato seco/ folhas</p>	<p>1000 mg/100ml</p> <p>*1</p> <p>e</p> <p>2000 mg/kg^{*2}</p>	<p>In vivo: *1: 40 Ratos Wistar machos.</p> <p>Indução: STZ - 30 mg/kg após 35 dias de dieta hiperlipídica (32%), exceto o G I.</p> <p>G I: controle saudável;</p> <p>G II: controle DM;</p> <p>G III: DM tratado extrato (controle);</p> <p>G IV: DM tratado extrato com 0,5 mM de ácido salicílico (AS);</p> <p>G V: DM tratado extrato com 2 mM de AS.</p> <p>*2: 24 ratos saudáveis:</p>	<p>28 dias</p>	<p>Diminuição dos níveis de glicose sérica (até 25%) e aumentaram níveis de insulina (até 75%). Além disso, diminuíram o LDL e níveis aumentados de HDL. Todos os grupos tratados com hortelã-pimenta tiveram menores teores de TG no soro e no fígado. Além disso, hortelã-pimenta tratada com AS melhoraram o escore de esteatose no fígado de ratos DM e diminuíram os níveis de transaminase sérica, provavelmente como resultado do aumento das saponinas esteroidais e alcalóides, como a trigonelina.</p>	<p>FIGUEROA-PÉREZ et al., 2015</p>

		<p>G1: controle negativo;</p> <p>G2: controle positivo (2 mg kg⁻¹ acarbose ou orlistat);</p> <p>G3: 2 g kg⁻¹ de amido ou 5 ml kg⁻¹ de óleo de milho;</p> <p>G4: 2000 mg/kg de Hortelã-pimenta.</p> <p>Adm.: gavagem.</p>			
<p>Extrato hidroalcolico/ folhas</p>	<p>75 a 600 mg/ kg</p>	<p>In vivo: 50 ratos Wistar machos saudáveis sob condição de estresse por calor.</p> <p>G I: grupo controle;</p> <p>G II: 75 mg/kg de extrato;</p> <p>G III: 150 mg/kg de extrato;</p> <p>G IV: 300 mg/kg de extrato;</p> <p>G V: 600 mg/kg de extrato.</p> <p>Adm.: gavagem.</p>	<p>21 dias</p>	<p>Os resultados indicaram que os ratos tratados com hortelã-pimenta ganharam mais peso e diminuíram as concentrações séricas de TG, colesterol total, LDL e glicose em G3, G4 e G5 comparados aos demais.</p>	<p>MESBAHZADEH et al., 2015</p>
<p>Extrato hidroalcolico/</p>	<p>300 mg/kg</p>	<p>In vivo: 36 ratos albinos machos.</p>	<p>30 dias</p>	<p>Não houve efeito significativo sobre a glicemia nos ratos tratados com MP</p>	<p>NARENDHIRAKANNAN, et al., 2006</p>

folhas		<p>Indução: STZ - 55 mg/kg</p> <p>G I: controle;</p> <p>G II: controle diabético;</p> <p>G III: DM com 150 mg/kg de <i>M. koenigii</i>;</p> <p>G IV: DM com 200 mg/kg de <i>A. marmelos</i>;</p> <p>G V: DM com 200 mg/kg de <i>sanctum</i>;</p> <p>G VI: DM com 300 mg/kg de <i>M. piperita</i>.</p> <p>Adm.: VO.</p>		<p>comparados ao grupo controle diabético. Também não houve melhora no perfil do glicogênio hepático, glicogênio sintetase e glicogênio fosforilase para o grupo que consumiu MP comparado ao controle diabético. Assim como não houve mudanças positivas nas enzimas de metabolização de carboidratos (glicose-6-fosfatase, frutose-1-6bisfosfatase glicose-6-fosfato) comparada ao controle diabético. Todas as demais ervas apresentaram bons resultados nos parâmetros supracitados.</p>	
Suco /folhas	1000 mg/100ml	<p>In vivo: 30 ratos Wistar ambos os sexos.</p> <p>Indução: Aloxana - 150mg / kg/ PC.</p> <p>G I: grupo controle;</p> <p>G II: DM controle;</p> <p>G III: DM com extrato de noz-moscada;</p> <p>G IV: DM com suco de hortelã-pimenta;</p> <p>GV DM com extrato de canela.</p> <p>Adm.: VO.</p>	21 dias	<p>A hortelã-pimenta diminuiu significativamente os níveis de glicose sanguínea, assim como as demais plantas.</p>	<p>SAILESH;</p> <p>PADMANABHA, 2014</p>

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Quanto à população estudada, nove estudos foram realizados em modelos experimentais, especificamente ratos adultos; somente três estudos foram realizados com ratos saudáveis e apenas um estudo foi realizado em humanos. Neste estudo clínico randomizado foram avaliados 25 indivíduos saudáveis entre 18 e 45 anos.

Dos estudos experimentais, seis usaram métodos para indução do DM, onde a droga de maior incidência foi a estreptozotocina (STZ) em quatro dos estudos (ABDELLATIEF et al., 2017; BARBALHO et al., 2011^a; FIGUEROA-PÉREZ et al., 2015; NARENDHIRAKANNAN, et al., 2006) contra dois por aloxano (ANGEL et al., 2013; SAILESH; PADMANABHA, 2014). A busca pela indução farmacológica através da administração desses agentes químicos citotóxicos, pode estar relacionado ao baixo custo e, também por ser uma das técnicas mais antigas empregadas (LERCO et al., 2003). Além disso, a indução medicamentosa permite alterações diretas no metabolismo basal dos animais (FEDERIUK et al., 2004). A predileção pela STZ pode ser explicada pelas dificuldades, relatada por alguns pesquisadores, em conseguir induzir o DM, devido à instabilidade química desta droga, metabolismo rápido e fatores como dieta e idade, o que torna quase impossível estabelecer uma relação clara entre as doses de aloxana e sua concentração efetiva no pâncreas, apesar de ser considerada um bom modelo experimental para indução do DM (RIBEIRO et al., 2007; NEGRI, 2005; SILVA, 2011).

Quanto à linhagem dos animais, oito (ABDELLATIEF et al., 2017; ANGEL et al., 2013; BARBALHO et al., 2011^a; CHANDIRASEGARAN et al., 2014; FIGUEROA-PÉREZ et al., 2015; MESBAHZADEH et al., 2015; NARENDHIRAKANNAN, et al., 2006; SAILESH; PADMANABHA, 2014) dos oito estudos selecionaram ratos Wistar e apenas um (BADAL et al., 2011) utilizou a linhagem Sprague-Dawley (SD). Como número amostral mínimo de 24 e máximo 70 ratos de ambos os sexos, contudo a metade dos estudos optou pelos machos e o peso corpóreo variando de 150 - 250g. A escolha da espécie Wistar pode ser justificada pelo fato de serem de pequeno porte, fácil manuseio, alta reprodutibilidade, baixo custo, fisiologia similar ao homem como: níveis anatômicos, bioquímicos, moleculares e celulares (VAN MEER; RABER, 2005). Também possuem funções cerebrais como ansiedade, ritmos circadianos, fome, memória, agressão, comportamento sexual, dentre outros. Mais uma coleção de informações científicas importantes para a sua avaliação, como curvas de crescimento

específicas, sendo os mais utilizados mundialmente em pesquisas de laboratório (MACHADO *et al.*, 2012; SOUZA *et al.* 2013).

Ambas as linhagens parecem ser as que mais se aproximam dos mecanismos promotores de obesidade e síndrome metabólica em humanos, sendo potencialmente hiperglicêmicos e hiperinsulinêmicos, que desenvolvem obesidade mesmo quando alimentados com dieta padrão ao longo do período de vida do indivíduo, semelhante ao que ocorre em humanos. E a predileção por modelos machos pode ser pela influência do ciclo estral (cio) das fêmeas, pois podem apresentar alterações na glicemia durante as fases desse ciclo (NILSSON *et al.*, 2012; MADSEN *et al.*, 2010; ORON-HERMAN *et al.*, 2008; VOLPATO *et al.*, 2007).

Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno ou aço, entre 22 °C e 25 °C de temperatura e artificialmente iluminados 12/12-h ciclo claro-escuro com acesso livre a água e comida. Contudo, um estudo (ABDELLATIEF *et al.*, 2017) o delineamento experimental estava incompleto, pois não relataram o sexo do animal.

Antes dos fármacos serem testados em seres humanos, eles são investigados em espécies animais de experimentação, avaliando minuciosamente a eficácia e a segurança, os potenciais riscos, quanto a sua toxicidade geral, carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva; posterior a isso, e após aprovação dos órgãos reguladores, os ensaios clínicos se iniciam em uma amostra maior e mais diversificada (ANVISA, 2013). E segundo Fuchs *et al.*, 2018, a procura por modelos que apresentem obesidade e síndrome metabólica da mesma forma que humanos pode ajudar a entender não só a fisiopatologia dessas doenças, mas permitir o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

Quanto à metodologia dos estudos, apenas um (FIGUEROA-PÉREZ *et al.*, 2015) acompanhou o processo desde o cultivo, visto que, o objetivo era verificar o impacto do ácido salicílico (AS) sobre os compostos bioativos da hortelã-pimenta. O ácido salicílico é um fitohormônio fenólico que atua como um regulador chave da rede de sinalização em plantas sob estresses abióticos e bióticos. Além disso, o AS exerce efeitos estimuladores em vários níveis fisiológicos das plantas (PACHECO *et al.*, 2013).

Figuroa-Pérez *et al.*, 2015, atribuiu o aumento das concentrações de compostos bioativos como saponinas (campesterol e estigmasterol) e alcalóides (colina e trigonelina) das hortelã-pimentas ao uso de 2 mM de AS durante seu cultivo, assim como a melhora da propriedade anti-hiperglicêmica das infusões

administradas em ratos diabéticos. Corroborando com os achados de Batista *et al.*, 2019, que observaram que o AS exógeno aumentou vários metabólitos e o conteúdo de quase todos os compostos orgânicos voláteis (COVs) identificados na planta medicinal *Egletes viscosa*. Outro estudo mostrou que a pulverização foliar de AS em baixa concentração na fase vegetativa e reprodutiva pode ser empregada para aumentar a produção de metabólitos primários e secundários na *Satureja khuzistanica* (SADEGHIAN *et al.*, 2013).

O aumento da atividade anti-hiperglicêmica observada por Figueroa-Pérez *et al.*, 2015, pode ser decorrente do aumento do estigmasterol e campesterol (fitoesteróis) na hortelã-pimenta trata com AS. Segundo Poulouse *et al.*, 2021, a administração de estigmasterol reduziu o nível de açúcar no sangue, uréia e creatinina em ratos diabéticos por STZ. Os fitoesteróis, são antidiabéticos potentes, que potencializam moléculas sinalizadoras de insulina (receptores de insulina), que promovem a síntese de transportador de glicose 4 (GLUT4) e a absorção de glicose, melhorando o controle da glicose no fígado e órgãos periféricos de pacientes com DM2 (MISAWA *et al.*, 2008). Podendo assim, controlar o metabolismo da glicose e dos lipídios, bem como a resistência à insulina (PRASAD *et al.*, 2022).

O aumento da trigonelina constatado nos estudos de Figueroa-Pérez *et al.*, 2015, também pode ter contribuído para significativa redução da glicemia dos ratos diabéticos, visto que, a trigonelina induziu significativamente a expressão da proteína GLUT4 e PPAR- γ e suprimiu a expressão da proteína leptina e TNF- α em ratos T2DM (LI *et al.*, 2019).

Abdellatief *et al.*, 2017, também atribuíram os benefícios do óleo essencial (OE) de hortelã-pimenta aos seus constituintes, cuja análise cromatográfica revelou que os principais componentes voláteis foram, mentol, mentona, carvona, p-mentano-3-ona, pulegona e neo-mentol que provavelmente exerceram um efeito citoprotetor, levando ao aumento na contagem total de eritrócitos, concentração de hemoglobina e de hematócritos de ratos diabéticos, devido ação antioxidantes que os protegem das espécies reativas de oxigênio (ERO). As EROs como o peróxido de hidrogênio e o ânion superóxido induzem alterações químicas em praticamente todos os componentes celulares, causando efeitos deletérios nas ilhotas das células β afetando, por sua vez, a produção de insulina. Sob condições hiperglicêmicas, várias vias de sinalização, como a proteína C quinase (PKC) também são ativadas

por EROs. Todos estes processos podem estar ligados a um impasse nas vias de sinalização da insulina, levando à resistência insulínica (SINGH *et al.*, 2022).

Singh *et al.*, 2022, observaram que o OE de hortelã-pimenta foi capaz de combater grandes quantidades de EROs produzidos após administração de STZ em ratos, confirmado pela queda na concentração de malondialdeído (MDA). Além disso, os níveis das enzimas antioxidantes catalase e glutatona (CAT e GSH) se elevaram, sustentando a propriedade antioxidante da erva. Corroborando com o estudo de Badal *et al.*, 2011, que observaram nos tecidos hepáticos de ratos normais alimentados com frutose a ocorrência do aumento na peroxidação lipídica em termos da quantidade de MDA, superóxido dismutase (SOD), ácido tiobarbitúrico (TBARS) e diminuição significativa da CAT e GSH, no entanto, após tratamento com extrato aquoso de hortelã-pimenta houve a reversão significativa desse quadro de estresse oxidativo e melhora das funções hepáticas.

Segundo De Souza Bastos *et al.*, 2016, a peroxidação lipídica pode representar um efeito aditivo ao desequilíbrio metabólico associado ao DM2, aumento da inflamação sistêmica e desenvolvimento de complicações associadas ao DM2. Nesse sentido, a dislipidemia pode ter um impacto relevante na inflamação sistêmica, via metabolismo oxidativo alterado, levando ao aumento da peroxidação lipídica mesmo em diabéticos bem controlados.

A patogênese precisa da dislipidemia diabética ainda não é conhecida; no entanto, um grande corpo de evidências sugere que a resistência à insulina desempenha um papel central no desenvolvimento dessa condição. A principal causa das três características cardinais da dislipidemia diabética é o aumento da liberação de ácidos graxos livres das células de gordura resistentes à insulina (TASKINEN, 2006; CHAHIL; GINSBERG, 2006). O aumento do fluxo de ácidos graxos livres para o fígado na presença de estoques adequados de glicogênio promove a produção de triglicerídeos, que por sua vez, estimula a secreção de apolipoproteína B (ApoB) e colesterol VLDL, que se correlaciona com o grau de acúmulo de gordura hepática (FRAYN, 2001; ADIELS *et al.*, 2007).

A hiperinsulinemia também está associada a baixos níveis de colesterol HDL (MOORADIAN *et al.*, 2007; MOORADIAN *et al.*, 2008). Em geral, a resistência à insulina parece contribuir direta ou indiretamente para a tríade de anormalidades dos lipídios plasmáticos no DM, ou seja, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-colesterol e altos níveis de LDL-colesterol (MOORADIAN, 2009).

Cinco dos estudos (Badal *et al.*, 2011; Barbalho *et al.*, 2011^a; Barbalho *et al.*, 2011^b; Figueroa-Pérez, *et al.* 2015; Mesbahzadeh *et al.*, 2015) avaliaram a ação da hortelã-pimenta no perfil lipídico de humanos não diabéticos e de ratos com e/ou sem DM. Mesbahzadeh *et al.*, 2015, observaram que o extrato alcoólico de hortelã-pimenta diminuiu o LDL, triglicerídeos e colesterol séricos, no entanto, não demonstrou nenhum efeito significativo no HDL de ratos normais mantidos em alta temperatura. Os autores atribuíram esses resultados aos possíveis componentes com ação antioxidante que diminuem a peroxidação lipídica no plasma e nos tecidos.

Badal *et al.*, 2011, constataram que o tratamento com o extrato diminuiu significativamente o colesterol, triglicerídeos, VLDL-c, LDL-c e aumentou HDL-c, incluindo a melhora substancial no índice aterogênico desses animais. Corroborando com Barbalho *et al.*, 2011^a que avaliaram o efeito do suco de hortelã-pimenta no perfil bioquímico da prole de ratas normais e diabéticas. Em outro estudo, também com suco de hortelã-pimenta, Barbalho *et al.*, 2011^b, confirmaram a diminuição do colesterol total (66,9%), triglicerídeos (58,5%), LDL-c (52,3%), TGO (70%), TGP (74,5%) e aumento do HDL-c (52%) em humanos.

Assim como, os achados de Figueroa-Pérez, *et al.* 2015, onde a planta tratada com 2 mM de AS produziu um efeito significativo na queda de triglicerídeos, LDL e aumento de HDL, enquanto as infusões controle, sem tratamento com AS, resultaram na diminuição significativa apenas do triglicerídeos (TG) de ratos diabéticos. Além disso, as infusões de hortelã-pimenta foram capazes de inibir *in vitro* a atividade da lipase pancreática, alcançando 100% de inatividade as amostras tratadas com 2 mM de AS em comparação com o orlistat, que é uma droga comercial usada para inibir a absorção de lipídeos. E o aumento no teor dos lipídeos fecais dos ratos que receberam a infusão pode confirmar a atividade inibitória.

Robustecendo, alguns compostos presentes na hortelã-pimenta, como hesperidina e saponinas, foram relatados na literatura como redutores na absorção de lipídeos por diferentes mecanismos, como inibição da micela para formação dos sais biliares e colesterol ou pela inibição direta da lipase pancreática (KAWAGUCHI *et al.*, 1997), enzima que hidrolisa os triglicerídeos para liberar ácidos graxos, sendo responsável pela hidrólise de 50 a 70% de gorduras dietéticas totais (MCDUGALL *et al.*, 2005; SHI; BURN, 2004). A capacidade da hesperidina em inibir essa enzima está associado à sua estrutura química, especificamente, a rutinose na posição 7 do

anel C da estrutura desse flavonoide (KAWAGUCHI *et al.*, 1997). Ademais, o maior coeficiente de correlação entre compostos fenólicos e capacidade de inibição da lipase foi encontrada para hesperidina ($r = 0,68$) (FIGUEROA-PÉREZ *et al.*, 2014^a).

A suplementação por 30 dias com as saponinas do *Tribulus terrestris* diminuiu o nível de esteatose em ratos com DM2 induzida (MISIAKIEWICZ-HAS *et al.*, 2021). Assim como, as saponinas do pepino-do-mar (*Pearsonothuria graeffei*) também exerceram um efeito comprovado na atenuação da esteatose hepática e redução significativa da concentração de TG séricos em ratos com esteatose induzida (HU *et al.*, 2010). Da mesma forma, alguns extratos de plantas ricas em polifenóis, como o chá verde, inibe o aumento dos lipídeos séricos e hepáticos de ratos em dietas hiperlipídica, regulando expressões lipogênicas e lipolíticas (CHEN *et al.*, 2017). Esses compostos são encontrados em concentrações mais altas em hortelã-pimenta tratada com AS (FIGUEROA-PÉREZ *et al.*, 2014^b).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um importante fator de risco de progressão para esteatose hepática não alcoólica, fibrose avançada e cirrose (IDF, 2021). O fígado é severamente afetado por condições diabéticas, por ser o órgão primário para o armazenamento e metabolização da glicose (SUNDARAM *et al.*, 2014). Dois dos estudos (Abdellatief, *et al.*, 20017; Figueroa-Pérez, *et al.* 2015) avaliaram, através de exames histológicos, o fígado de ratos diabéticos. Abdellatief, *et al.*, 20017, comprovaram que a DM altera os hepatócitos de ratos promovendo dilatação dos sinusóides ao redor da área portal, com interrupção na irradiação e degeneração vacuolar de maneiras distintas em cada lóbulo. A administração do OE de hortelã-pimenta reverteu o quadro, similar ao tratamento com glibenclamida - um medicamento hipoglicemiante oral padrão, resultando na restauração do arranjo dos hepatócitos radiantes com regeneração do parênquima hepático. No entanto, a vacuolização hepatocítica foi eliminada no tratamento com OE de hortelã-pimenta e meramente reduzida com uso da glibenclamida, validando a ação hepatoprotetora da planta.

Abdellatief, *et al.*, 20017, também certificaram o efeito citoprotetor do OE de hortelã-pimenta, através do aumento na expressão de Bcl (Linfoma de células B 2 [BCL-2]) no fígado e pâncreas desses animais diabéticos. A Bcl é uma proteína antiapoptótica que desempenha um papel importante na regulação da via apoptótica, evitando a oxidação intracelular que desencadeia a cascata apoptótica (XIA *et al.*, 2014; MAGALHÃES *et al.*, 2014). A ação anti apoptótica do OE de

hortelã-pimenta pode ser atribuída a sua atividade de eliminação de radicais livres. Além disso, já foi descrito que o mentol, principal constituinte da hortelã-pimenta, possui atividade anti apoptótica (ROZZA *et al.*, 2014).

Figuroa-Pérez, *et al.* 2015, também demonstraram a ação hepatoprotetora, comprovada através dos marcadores bioquímicos no soro, como aminotransferases (transaminase glutâmico oxalacética (TGO) ou aspartato aminotransferase (AST) e transaminase glutâmico Pirúvica (TGP) ou alanina transaminase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) com redução significativa para todos os grupos tratados com infusão de hortelã-pimenta, evidenciando uma maior proteção as infusões tratadas com 2 mM de AS, uma vez que, diminuíram em 50% a atividade da TGO e TGP em comparação com a infusão sem AS.

O diabetes mellitus é um distúrbio do metabolismo de carboidratos, caracterizado pela incapacidade do organismo de produzir quantidades de, ou responder adequadamente à insulina (BRASIL, 2002). Além disso, a secreção desregulada de glucagon pelas células α é uma característica chave do DM (ATKINSON *et al.*, 2020). Portanto, a importância endócrina do pâncreas reside no fato de que ele secreta os dois principais hormônios, glucagon e insulina, que desempenham um papel central na regulação do metabolismo energético, posto que, aproximadamente 40-60% das células endócrinas são células beta produtoras de insulina, com o restante sendo alfa, delta, polipeptídeo pancreático (PP; também conhecido como F) e células épsilon, que secretam glucagon, somatostatina, polipeptídeo pancreático e grelina, respectivamente (ATKINSON *et al.*, 2020; KILIMNIK *et al.*, 2012).

Em estudos com ratos diabéticos, Abdellatief *et al.*, 2017, observaram através dos exames histológicos que o tecido pancreático afetado apareceu amplamente vacuolado, os ácinos pancreáticos distorcidos com aumento do número de células inflamatórias, os vasos sanguíneos congestionados e uma redução na expressão de insulina também foi observada. No entanto, após administração de OE de hortelã-pimenta, houve redução da extensão degenerativa, restauração dos ácinos pancreáticos à normalidade, melhora na estrutura das células β e início da expressão normal de insulina, semelhante aos resultados obtidos com glibenclâmida.

Figuroa-Pérez, *et al.* 2015, também observaram alterações histológicas como a diminuição de cerca de 82% no diâmetro das ilhotas de Langerhans de ratos

diabéticos comparados aos saudáveis. E o tratamento com infusões de hortelã-pimenta melhorou esse parâmetro. Curiosamente, a infusão tratada com 2 mM de AS exerceu maior efeito, aumentando cerca de três vezes o tamanho das ilhotas comparados aos ratos diabéticos controle. Este resultado pode ser atribuído a capacidade antioxidante de vários compostos como quercetina, naringina e hesperidina que aumentaram com o tratamento com AS (FIGUEROA-PÉREZ *et al.*, 2014^b). Assim, o atraso no dano oxidativo causado por STZ as células β pancreáticas, reflete em um tamanho maior de ilhotas de Langerhans e um aumento na produção de insulina (BARDY *et al.*, 2013; MAHMOUD *et al.*, 2012). Da mesma forma que os compostos como sitosterol 3- β -D-glucopiranosídeo e trigonelina, presentes na hortelã-pimenta, demonstraram melhora na secreção de insulina pelas células β pancreática (IVORRA *et al.*, 1990; ZHOU *et al.*, 2012).

Abdellatif *et al.*, 2017, constataram uma diminuição significativa da insulina plasmática e níveis de peptídeo C em ratos diabéticos. Onde, o tratamento tanto com glibenclamida, quanto com OE de hortelã-pimenta resultaram em uma elevação significativa desses parâmetros. No entanto, doses de 80 mg/kg PC do OE obtiveram melhores resultados que o fármaco em questão. Esses resultados podem ser atribuídos ao aumento da secreção de insulina pelo efeito estimulador da hortelã-pimenta nas células β remanescentes e regeneradas.

Chandirasegaran *et al.*, 2014, igualmente associaram o aumento nos níveis de insulina sanguínea ao aumento na regeneração das células β após tratamento com extrato de hortelã-pimenta em ratos DM. Os valores de insulina sérica ficaram próximos à normalidade quando comparado ao tratamento com glibenclamida. Corroborando com os resultados de Narendhirakannan *et al.*, 2006, que observaram o aumento nos níveis de insulina e peptídeo c de ratos diabéticos tratados com extrato alcoólico de hortelã-pimenta e, correlacionaram esses resultados ao potencial de estimulação e ativação da insulina pelas plantas. No entanto, este testou-se o potencial hipoglicemiante de mais três plantas, *Murraya koenigii*, *Aegle marmelos* e *Ocimum sanctum*, e distinguiram a hortelã-pimenta como ínfima para o controle glicêmico quando comparada às demais.

Figuroa-Pérez, *et al.* 2015, também pontuou o aumento da insulina sérica após consumo de infusões de hortelã-pimenta, especialmente, nas amostras tratadas com AS, onde 0,5 mM AS resultou em um aumento de 50% dos níveis de insulina, enquanto um aumento de 75% foi observado no tratamento com 2 mM de

AS em comparação ao grupo controle diabético. Esses resultados podem estar associados a diferentes mecanismos, como uma melhora na secreção e/ou produção de insulina, bem como a proteção das células β pancreáticas contra estresse oxidativo (HANHINEVA *et al.*, 2010).

Segundo Figueroa-Pérez, *et al.* 2015, o efeito hipoglicêmico da infusão de hortelã-pimenta tratada com AS, também pode estar relacionado a inibição da absorção intestinal de glicose. Portanto, para avaliar este efeito foi realizado o teste de tolerância ao amido em ratos saudáveis e os resultados mostraram reduções significativas dos níveis de glicose no sangue dos animais que receberam as infusões tratadas com 0,5 e 2 mM de AS comparadas ao grupo controle. Consequentemente, uma diminuição significativa nos valores da área sob a curva (AUC) foram observados nos grupos tratados com infusão de hortelã-pimenta, sendo mais expressivos nos grupos das plantas tratadas com 0,5 e 2 mM de AS. Além disso, os animais que receberam infusões tratadas com 2 mM de AS tiveram valores de AUC semelhantes aos grupos tratados com acarbose. Achado este, extremamente relevante, visto que acarbose é uma droga comercial comumente usada para tratar DM tipo 2, por ser capaz de inibir enzimas intestinais que liberam glicose dos carboidratos complexos (TUCCI *et al.*, 2010).

Figueroa-Pérez, *et al.* 2015, também avaliaram a capacidade das infusões de hortelã-pimenta em inibir as enzimas α -amilase e α -glucosidase *in vitro* e encontraram uma capacidade de 5% de inibição da α -amilase pela infusão controle, 13% e 15%, pelas infusões tratadas com 0,5 e 2 mM de AS, respectivamente. Em relação ao tratamento com AS sobre o efeito na inibição da α -glucosidase, os resultados mostraram cerca de 6-8% de inibição. No geral, esses resultados indicam que a capacidade da infusão de hortelã-pimenta com ou sem tratamento com AS é inferior a acarbose, que inibe 92 % e 88% da ação das enzimas α -amilase e α -glucosidase, respectivamente.

O teste de tolerância a glicose só foi feito no estudo de Narendhirakannan *et al.*, 2006, e a hortelã-pimenta não mostrou redução significativa quando comparada aos tratamentos com *Murraya koenigii*, *Aegle marmelos* e *Ocimum sanctum*, que demonstraram significativa diminuição da concentração de glicose sérica de ratos em 1 e 2h após administração em comparação com grupo controle diabético.

Esses autores também avaliaram a atividade das enzimas de metabolização de carboidratos e apontaram um aumento significativo na atividade da lactato

desidrogenase (LDH), glicose 6-fosfatase e frutose-1-6-bifosfatase, com concomitante diminuição na atividade da hexoquinase e glicose-6-bifosfato desidrogenase, em ratos diabéticos comparado ao controle. Essas atividades enzimáticas foram significativamente restauradas para níveis quase normais nos ratos tratados com *Murraya koenigii*, *Aegle marmelos* e *Ocimum sanctum*, mas não houve mudanças significativas nos grupos tratados com hortelã-pimenta, mesmo em altas doses.

Segundo a SBD, 2022, os parâmetros de avaliação indicados para monitoramento da DM são a hemoglobina glicada A1c (HbA1c) e as glicemias capilares (ou plasmáticas) determinadas em jejum, nos períodos pré-prandiais, 2h após as refeições e ao deitar-se. E todos os estudos aqui avaliados dosaram a glicemia de jejum para avaliar a ação da hortelã-pimenta.

Abdellatief *et al.*, 2017, observaram que a administração de 40 e 80 mg/kg de PC de OE de hortelã-pimenta não causou alteração significativa na glicemia de ratos normais. No entanto, houve uma queda significativa da glicemia dos ratos diabéticos por STZ que receberam tratamento com glibenclamida e ambas as dosagens de OE de hortelã-pimenta comparados ao grupo controle diabético. A queda significativa dos níveis de glicose sanguínea em ratos diabéticos por STZ após administração de 1g/100ml de infusões de hortelã-pimenta tratadas com AS, também foi observada por Figueroa-Pérez, *et al.* 2015. Entretanto, Narendhirakannan *et al.*, 2006, não apontaram uma redução significativa da glicemia de ratos diabéticos por STZ tratados com 300 mg/kg de PC de extrato alcoólico de hortelã-pimenta em com comparações as demais plantas estudadas.

Apesar disso, Angel *et al.*, 2013 e Sailesh *et al.*, 2014 evidenciaram uma diminuição significativa da glicemia de ratos diabéticos por aloxana após a administração de suco de hortelã-pimenta por 21 dias. Ambos exibiram os mesmos resultados, com preparações de 100g/L, correspondente a 0,29g/kg PC de hortelã-pimenta.

Segundo Badal *et al.*, 2011 os ratos alimentados com frutose eram hiperglicêmicos comparados aos normais e a administração de 100 e 250 mg/kg de PC de extrato aquoso de hortelã-pimenta reduziram a glicemia, sendo a dosagem mais alta, capaz de reduzir a glicemia a níveis normais. Sancionando com os achados de Mesbahzadeh *et al.*, 2015, que utilizaram extrato hidroalcoólico de hortelã-pimenta nas dosagens de 75, 150, 300 e 600 mg/kg de PC em ratos sob

estresse térmico, onde as dosagens mais elevadas foram as que demonstraram melhor efeito na queda da glicemia desses animais.

Barbalho *et al.*, 2011^a observaram aumento da glicemia na prole controle de mães diabéticas e significativa redução da glicemia após administração de 0,29g/kg PC de suco de hortelã-pimenta, uma vez ao dia por 21 dias. Os resultados sugeriram que o uso do suco de hortelã-pimenta pode ser funcional na prevenção e/ou terapia da DM e suas complicações para seus descendentes.

Barbalho *et al.*, 2011^b apresentaram a redução da glicemia em 41,5% da população de humanos saudáveis estudada após administração de 20g/200ml de suco de hortelã-pimenta diariamente, duas vezes ao dia, por 30 dias. Reforçando a indicação do uso da hortelã-pimenta para fins preventivos e terapêuticos, não somente para controle dos perfis bioquímicos, como também para controle da pressão arterial e IMC, visto que, 52,5% dos adultos saudáveis apresentaram redução da pressão, 43,8% redução do peso e 48,7% redução do IMC.

Cinco estudos (Abdellatief *et al.*, 2017; Badal *et al.*, 2011; Figueroa-Pérez *et al.*, 2015; Mesbahzadeh *et al.*, 2015; Narendhirakannan *et al.*, 2006) apresentaram os possíveis mecanismos de ação. Abdellatief *et al.*, 2017, atribuíram a capacidade de eliminação de EROs e a atividade antioxidante como responsáveis pela melhora na estrutura das células β pancreática, aumento da expressão de insulina e Bcl-2 e consequente aumento nos níveis de insulina e peptídeo c, com redução dos níveis de glicose sanguínea. Figueroa-Pérez *et al.*, 2015, também atribuíram parcialmente as propriedades anti-hiperglicêmicas da hortelã-pimenta ao aumento da secreção de insulina e a inibição da absorção intestinal de glicose. Mesbahzadeh *et al.*, 2015, também apontaram que a ação antioxidante dos compostos bioativos presentes na hortelã-pimenta pode induzir receptores das células sensíveis à insulina ou atividade de ligação. Assim, a insulina reduz a lipólise nos adipócitos e previne a gliconeogênese, diminuindo os conteúdos séricos de TG e glicose. Assim como, Narendhirakannan *et al.*, 2006, pontuaram que o extrato das plantas estudadas tem como mecanismo de ação o estímulo e a ativação da insulina, assim como aumento de sua concentração plasmática, entretanto, esta atividade é menos potente na hortelã-pimenta.

Badal *et al.*, 2011, apontaram que outros mecanismos podem contribuir com a ação hipoglicemiante da hortelã-pimenta, além da secreção de insulina pelas células β pancreática como, por exemplo, a melhora no metabolismo lipídico, assim como a

interação direta com a homeostase da glicose. As propriedades de redução de triglicerídeos pode contribuir de forma indireta para uma atividade anti-hiperglicêmica geral por meio de um mecanismo denominado ciclo de Randle, visto que, o aumento no suprimento de TG plasmáticos por si só pode aumentar a disponibilidade e oxidação de ácidos graxos que podem prejudicar a ação da insulina, o metabolismo e a utilização de glicose, levando ao desenvolvimento da hiperglicemia. Assim como, a ação antioxidante, a melhora das funções do fígado e subsequente aumento na captação e utilização da glicose sanguínea também foram apontados pelos autores como mecanismos de ação para redução de glicose e efeito hipolipemiante da hortelã-pimenta.

Corroborando com Badal *et al.*, 2011 , Figueroa-Pérez, *et al.*, 2015, também mostraram melhora nos efeitos hipolipemiantes da hortelã-pimenta tratada com AS, que indiretamente, gerou o restabelecimento do metabolismo de carboidrato no fígado, visto que, houve regressão no grau de esteatose no fígado de ratos diabéticos, por inibir a atividade da lipase pancreática e diminuir o acúmulo de TG no fígado.

Todos os estudos avaliados utilizaram as folhas de hortelã-pimenta como material vegetal e as formas de apresentação foram copiosas, contudo, prevaleceu o uso do suco.

Este trabalho apresentou como fator limitante a escassez de estudos clínicos. E apesar dos resultados promissores em relação ao uso da hortelã-pimenta, é de fundamental importância a realização de novos estudos a fim de avaliar seus efeitos farmacológicos e bioquímicos sobre os seres humanos, especialmente, estudos que avaliem o mecanismo de ação sobre a regulação da secreção de insulina pelas células β pancreáticas e seu possível aumento, visto em estudos com animais.

7. Conclusão

A partir dos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que a hortelã-pimenta pode ter um efeito hipoglicemiante e antidiabético. Seus óleos essenciais e extratos apresentaram maiores resultados para controle glicêmico, entretanto, as infusões e sucos são de fácil acesso, podendo ser utilizado por um maior número de indivíduos da população em comparação às outras formas de

administração. No entanto, são necessários mais estudos controlados, tanto em animais quanto em humanos, com variações de dosagem para verificar como melhor aproveitar a ação antidiabética da erva *in natura*. Como foi verificado que a administração de 20g/200 ml de hortelã-pimenta na forma de suco duas vezes ao dia parece ser uma terapia segura e eficaz no controle glicêmico de indivíduos com resistência insulínica, intolerância à glicose e/ou como coadjuvante no tratamento da DM espera-se apontar para o uso seguro da planta e fortalecimento das políticas públicas de saúde.

8. Considerações finais

O presente trabalho sustentou um artigo científico, submetido à revista *Ciência & Saúde Coletiva* (Qualis A3) e um material técnico em formato de ebook.

BIBLIOGRAFIAS:

ABDELALIM, E. M. Modeling different types of diabetes using human pluripotent stem cells. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 78, n. 6, p. 2459–2483, 2021.

ABDELLATIEF, S. A., BEHEIRY, R. R., EL-MANDRAWY, S.A.M. Peppermint essential oil alleviates hyperglycemia caused by streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 95, p. 990-999, 2017.

ABOU EL-SOUD, N. H., KHALIL, M. Y., HUSSEIN, J. S., ORABY, F. S. H., FARRAG, A. H. Antidiabetic effects of fenugreek alkaloid extract in streptozotocin induced hyperglycemic rats. **J Appl Sci Res**, v. 3, n. 10, p. 1073-1083, 2007.

ABOUZID, S. F., MOHAMED, A. A. Survey on medicinal plants and spices used in Beni-Sueif, Upper Egypt. **Journal of ethnobiology and ethnomedicine**, v. 7, n. 1, p. 1-6, 2011.

ADEGHATE, E. Diabetes mellitus—multifactorial in aetiology and global in prevalence. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 109, n. 3, p. 197-199, 2001.

ADIELS, M., WESTERBACKA, J., SORO-PAAVONEN, A., HÄKKINEN, A. M., VEHKAVAARA, S., CASLAKE, M. J., BORÉN, J. Acute suppression of VLDL1 secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance. **Diabetologia**, v. 50, n. 11, p. 2356-2365, 2007.

AKDOGAN, M., KWLWNC, I., ONCU, M., KARAOZ, E., DELIBAS, N. Investigation of biochemical and histopathological effects of *Mentha piperita* L. and *Mentha spicata* L. on kidney tissue in rats. **Human & experimental toxicology**, v. 22, n.4, p. 213-219, 2003.

AKTSOGLU, D. C., KASAMPALIS, D. S., SARROU, E., TSOUVALTZIS, P., CHATZOPOULOU, P., MARTENS, S., SIOMOS, A. S. Protein hydrolysates supplement in the nutrient solution of soilless grown fresh peppermint and spearmint as a tool for improving product quality. **Agronomy**, v. 11, n. 2, p. 317, 2021.

ALHADRAMY, M. S. Diabetes and oral therapies: a review of oral therapies for diabetes mellitus. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 11, n. 4, p. 317-329, 2016.

ALVARENGA, J. P., BRAGA, A. F., PACHECO, F. V., CARVALHO, A. A. D., PINTO, J. E. B. P., BERTOLUCCI, S. K. V. Seasonal variation in essential oil content and chemical profile of mint in southeast of Brazil. **Ciência Rural**, v. 51, 2021.

AMELUNXEN, F. Elektronenmikroskopische untersuchungen an den drüsenschuppen von mentha piperita L. 1. **Planta medica**, v. 13, n. 04, p. 457-473, 1965.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) 4. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes-2018. **Diabetes care**, v. 41, n. Suppl 1, p. S38-S50, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2021. **Diabetes care**, v. 44, Suppl1, p. S15-S33, 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2020. **Diabetes Care**, v. 43, Suppl 1, p. S1-S2, 2020.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes--2014. **Diabetes care**, v. 37, p. Suppl 14-S80, 2014.

AMJADI, M. A., MOJAB, F., KAMRANPOUR, S. B. The effect of peppermint oil on symptomatic treatment of pruritus in pregnant women. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 11, n. 4, p. 1073, 2012.

ANGEL, J., SAILESH, S. K., MUKKADAN, J. K. A study on anti-diabetic effect of peppermint in alloxan induced diabetic model of wistar rats. **J Clin Biomed Sci**, v. 3, n. 4, p. 177-181, 2013.

ANIK, A., ÇATLI, G., ABACI, A., BÖBER, E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. **Journal of pediatric endocrinology and metabolism**, v. 28, n. 3-4, p. 251-263, 2015.

ANSARI, M. A., VASUDEVAN, P., TANDON, M., RAZDAN, R. K. Larvicidal and mosquito repellent action of peppermint (*Mentha piperita*) oil. **Bioresource technology**, v. 71, n. 3, p. 267-271, 2000.

ANVISA. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. **Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA)**., p. 1–48, 2013.

ASHRAFIZADEH, M., AHMADI, Z., MOHAMMADINEJAD, R., KAVIYANI, N., TAVAKOL, S. Monoterpenes modulating autophagy: A review study. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 126, n. 1, p. 9-20, 2020.

ATKINSON, M. A., CAMPBELL-THOMPSON, M., KUSMARTSEVA, I., KAESTNER, K. H. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. **Diabetologia**, v. 63, n. 10, p. 1966-1973, 2020.

AVATO, P., DE RUVO, C., CELLAMARE, S., CAROTTI, A., MAZZOCCOLI, M., SIRO-BRIGIANI, G. Effect of Thapsia essential oils on bile composition in rats. **Pharmaceutical Biology**, v.36, n. 5, p. 335-340, 1998.

AWUCHI, C. G. Medicinal Plants, Bioactive Compounds, and Dietary Therapies for Treating Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. **Pharmacognosy-Medicinal Plants**. IntechOpen, 2021.

BADAL, R. M., BADAL, D., BADAL, P., KHARE, A., SHRIVASTAVA, J., KUMAR, V. Pharmacological action of Mentha piperita on lipid profile in fructose-fed rats. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 10, n. 4, p. 843, 2011.

BAHADORI, M. B., ZENGIN, G., BAHADORI, S., DINPARAST, L., MOVAHHEDIN, N. Phenolic composition and functional properties of wild mint (Mentha longifolia var. calliantha (Stapf) Briq.). **International journal of food properties**, v. 21, n. 1, p. 183-193, 2018.

BALAKRISHNAN, A. Therapeutic uses of peppermint-a review. **Journal of pharmaceutical sciences and research**, v. 7, n. 7, p. 474, 2015.

BALIGA, M. S., RAO, S. Radioprotective potential of mint: a brief review. **Journal of cancer research and therapeutics**, v. 6, n. 3, p. 255, 2010.

BARBALHO, S. M., DAMASCENO, D. C., SPADA, A. P. M., SILVA, V. S. D., MARTUCHI, K. A., OSHIWA, M., MENDES, C. G. Metabolic profile of offspring from Diabetic Wistar rats treated with Mentha piperita. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2011^a.

BARBALHO, S. M., MACHADO, F. M. V. F., OSHIWA, M., ABREU, M., GUIGER, E. L., TOMAZELA, P., GOULART, R. A. Investigation of the effects of peppermint (Mentha piperita) on the biochemical and anthropometric profile of university students. **Food Science and Technology**, v. 31, p. 584-588, 2011^b.

BARDY, G., VIRSOLVY, A., QUIGNARD, J. F., RAVIER, M. A., BERTRAND, G., DALLE, S., OIRY, C. Quercetin induces insulin secretion by direct activation of L-type

calcium channels in pancreatic beta cells. **British journal of pharmacology**, v. 169, n. 5, p. 1102-1113, 2013.

BATISTA, V. C. V., PEREIRA, I. M. C., DE OLIVEIRA PAULA-MARINHO, S., CANUTO, K. M., PEREIRA, R. D. C. A., RODRIGUES, T. H. S., DE CARVALHO, H. H. Salicylic acid modulates primary and volatile metabolites to alleviate salt stress-induced photosynthesis impairment on medicinal plant *Egletes viscosa*. *Environmental and Experimental Botany*, v. 167, p. 103870, 2019.

BEHN, H., ALBERT, A., MARX, F., NOGA, G., ULBRICH, A. Ultraviolet-B and photosynthetically active radiation interactively affect yield and pattern of monoterpenes in leaves of peppermint (*Mentha× piperita* L.). **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 58, n. 12, p. 7361-7367, 2010.

BELLAMY, L., CASAS, J. P., HINGORANI, A. D., WILLIAMS, D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The lancet**, v. 373, n. 9677, p. 1773-1779, 2009.

BELLASSOUED, K., BEN HSOUNA, A., ATHMOUNI, K., VAN PELT, J., MAKNI AYADI, F., REBAI, T., ELFEKI, A. Protective effects of *Mentha piperita* L. leaf essential oil against CCl₄ induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats. **Lipids in health and disease**, v. 17, n.1, p. 9, 2018.

BELLOU, V., BELBASIS, L., TZOULAKI, I., EVANGELOU, E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. **PloS one**, v. 13, n. 3, p. e0194127, 2018.

BLUMENTHAL, M. The complete German commission E monographs. **Therapeutic guide to herbal medicines**, 1999.

BOARO, C. S. F., VIEIRA, M. A. R., CAMPOS, F. G., FERREIRA, G., DE-LA-CRUZ-CHACÓN, I., MARQUES, M. O. M. Factors influencing the production and chemical composition of essential oils in aromatic plants from Brazil. **Essential Oil Research: Trends in Biosynthesis, Analytics, Industrial Applications and Biotechnological Production**, p. 19-47, 2019.

BORGES, L. P., & AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas secondary plant metabolites. **Revista Agrotecnologia, Ipameri**, v. 11, n. 1, p. 54-67, 2020.

BOTELHO, L. L. R., DE ALMEIDA CUNHA, C. C., MACEDO, M.O. Método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

BRASIL, Decreto nº 5813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 2006^a.

BRASIL, Ministério da Saúde (MS). Gabinete do Ministro. Portaria nº 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde (MS). Monografia da espécie *Mentha x piperita* L. (HORTELÃ PIMENTA). Organização: Ministério da Saúde e Anvisa Fonte do Recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS) /2013. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde (MS). Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC). Brasília: **Ministério da Saúde**, 2006^b.

BRASIL, Ministério da Saúde (MS). Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Brasília: **Ministério da Saúde**, 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica. Práticas Integrativas e Complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Políticas de Saúde. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: manual de hipertensão arterial e diabetes mellitus. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2002.

BRASIL, Ministério do Meio Ambiente (MMA). Dia Mundial Áreas Úmidas. Brasília: **Ministério do Meio Ambiente**, 2020.

BRETZEL, R. G., ECKHARD, M., LANDGRAF, W., OWENS, D. R., LINN, T. Initiating insulin therapy in type 2 diabetic patients failing on oral hypoglycemic agents: basal or prandial insulin? The APOLLO trial and beyond. **Diabetes care**, v. 32, supplement 2, p. S260-S265, 2009.

BROCK, N. L., DICKSCHAT, J. S. Biosynthesis of terpenoids. **Nat. Prod**, V. 17, P. 2693-2732, 2013.

BUCHANAN, B. B.; GRUISSEM, W.; JONES, R. L. (Eds.). Biochemistry and molecular biology of plants. **John Wiley & Sons**, 2015.

BUCHANAN, T. A., XIANG, A. H. Gestational diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 3, p.485-491, 2005.

BURBOTT, A. J., LOOMIS, W. D. Effects of light and temperature on the monoterpenes of peppermint. **Plant physiology**, v. 42, n. 1, p. 20-28, 1967.

BUSH, T. M., RAYBURN, K. S., HOLLOWAY, S. W., SANCHEZ-YAMAMOTO, D. S., ALLEN, B. L., LAM, T., ROTH, L. W. Adverse interactions between herbal and dietary substances and prescription medications: a clinical survey. *Alternative therapies in health and medicine*, v. 13, n. 2, p. 30-35, 2007.

BUTKOVIĆ, V., KLASINC, L., BORS, W. Kinetic study of flavonoid reactions with stable radicals. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 52, n. 10, p. 2816-2820, 2004.

CAM, M., BASYIGIT, B., ALASALVAR, H., YILMAZTEKIN, M., AHHMED, A., SAGDIC, O., TELCI, I. Bioactive properties of powdered peppermint and spearmint extracts: Inhibition of key enzymes linked to hypertension and type 2 diabetes. *Food Bioscience*, v. 35, p. 100577, 2020.

ČAVAR ZELJKOVIĆ, S., ŠIŠKOVA, J., KOMZÁKOVÁ, K., DE DIEGO, N., KAFFKOVÁ, K., TARKOWSKI, P. Phenolic Compounds and Biological Activity of Selected Mentha Species. *Plants*, v. 10, n. 3, p. 550, 2021.

CERF, M. E. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, v. 4, p. 37, 2013.

CHAHIL, T. J., GINSBERG, H. N. (2006). Diabetic dyslipidemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, v.35, n. 3, p. 491-510, 2006.

CHANDIRASEGARAN, G., ELANCHEZHIAN, C., SUHASINI, S., BABBY, A. Antihyperglycemic activity of Mentha piperita ethanol leaves extract on streptozotocin induced diabetic rats. *Int. J. Pharm. Res. Sch*, v. 3, p. 2277-7873, 2014.

CHAUDHURY, A., DUVOOR, C., REDDY DENDI, V. S., KRALETI, S., CHADA, A., RAVILLA, R., MIRZA, W. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in endocrinology*, v. 8, p. 6, 2017.

CHEN, L. H., CHIEN, Y. W., LIANG, C. T., CHAN, C. H., FAN, M. H., & HUANG, H. Y. Green tea extract induces genes related to browning of white adipose tissue and limits weight-gain in high energy diet-fed rat. *Food & nutrition research*, v. 61, n. 1, p. 1347480, 2017.

CHEN, Z.; ZHANG, S. L. The role of flavonoids in the prevention and management of cardiovascular complications: a narrative review. *Annals of palliative medicine*, v. 10, n. 7, p. 8254-63, 2021.

CHIEFARI, E., ARCIDIACONO, B., FOTI, D., BRUNETTI, A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *Journal of endocrinological investigation*, v. 40, p. 899-909, 2017.

COLE, J. B., FLOREZ, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature reviews nephrology**, v.16, n.7, p. 377-390, 2020.

COX-GEORGIAN, D., RAMADOSS, N., DONA, C., BASU, C. Therapeutic and medicinal uses of terpenes. *Medicinal plants: from farm to pharmacy*, p. 333-359, 2019.

CROTEAU, R. B., DAVIS, E. M., RINGER, K. L., & WILDUNG, M. R. (-)-Menthol biosynthesis and molecular genetics. **Naturwissenschaften**, v. 92, n.12, p. 562-577, 2005.

DE ALBUQUERQUE, M. A. C., LEVIT, R., BERES, C., BEDANI, R., DE MORENO DE LEBLANC, A., SAAD, S. M. I., LEBLANC, J. G. Tropical fruit by-products water extracts of tropical fruit by-products as sources of soluble fibres and phenolic compounds with potential antioxidant, anti-inflammatory, and functional properties. **Journal of Functional Foods**, v. 52, 2019.

DE LA ROSA, L. A., MORENO-ESCAMILLA, J. O., RODRIGO-GARCÍA, J., ALVAREZ-PARRILLA, E. Phenolic Compounds. **Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables**, p. 253-271, 2019.

DE SOUSA BARROS, A., DE MORAIS, S. M., FERREIRA, P. A. T., VIEIRA, Í. G. P., CRAVEIRO, A. A., DOS SANTOS FONTENELLE, R. O., DE SOUSA, H. A. Chemical composition and functional properties of essential oils from *Mentha* species. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 557-564, 2015.

DE SOUSA, A. A. S., SOARES, P. M. G., DE ALMEIDA, A. N. S., MAIA, A. R., DE SOUZA, E. P., ASSREUY, A. M. S. Antispasmodic effect of *Mentha piperita* essential oil on tracheal smooth muscle of rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 130, n. 2, p. 433-436, 2010.

DE SOUZA BASTOS, A., GRAVES, D. T., DE MELO LOUREIRO, A. P., JÚNIOR, C. R., CORBI, S. C. T., FRIZZERA, F., ORRICO, S. R. P. Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n.8, p. 1593-1599, 2016.

DEBBAB, A., MOSADDAK, B., ALY, A. H., HAKIKI, A., & MOSADDAK, M. Chemical characterization and toxicological evaluation of the essential oil of *Mentha piperita* L. growing in Morocco. **Science Study Resources**, v. 8, n. 3, p. 281-288, 2007.

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

DEMIR, Y., DURMAZ, L., TASLIMI, P., GULÇIN, İ. Antidiabetic properties of dietary phenolic compounds: Inhibition effects on α -amylase, aldose reductase, and α -glycosidase. **Biotechnology and applied biochemistry**, v. 66, n. 5, p. 781-786, 2019.

DEROSA, G., MAFFIOLI, P. Mini-Special Issue paper: Management of diabetic patients with hypoglycemic agents: [alpha]-Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. **Archives of Medical Science**, v. 8, n. 5, p. 899, 2012.

DIXON, R. A. Plant natural products: the molecular genetic basis of biosynthetic diversity. **Current opinion in biotechnology**, v. 10, n. 2, p. 192-197, 1999.

DOLZHENKO, Y., BERTEA, C. M., OCCHIPINTI, A., BOSSI, S., MAFFEI, M. E. UV-B modulates the interplay between terpenoids and flavonoids in peppermint (*Mentha × piperita* L.). **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 100, n. 2, p. 67-75, 2010.

DORMAN, H. J., KOŞAR, M., BAŞER, K. H., HILTUNEN, R. (2009). Phenolic profile and antioxidant evaluation of *Mentha × piperita* L. (peppermint) extracts. **Natural product communications**, v. 4, n. 4, p. 535–542, 2009.

DUNPHY, L. M., WINLAND-BROWN, J., PORTER, B., THOMAS, D. **Primary care: Art and science of advanced practice nursing**. FA Davis, 2015.

ELANSARY, H. O., SZOPA, A., KUBICA, P., EKIERT, H., KLIMEK-SZCZYKUTOWICZ, M., EL-ANSARY, D. O., & MAHMOUD, E. A. Polyphenol Profile and Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Natural *Mentha × piperita* and *Mentha longifolia* Populations in Northern Saudi Arabia. **Processes**, v. 8, n.4, p.479, 2020.

ERCOLE, F. F., MELO, L.S., ALCOFORADO, C. L. G. C. Integrative review versus systematic review. **Rev Min Enferm**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

FABRICANT, D. S., FARNSWORTH, N. R. The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. March, p. 69, 2001.

FARNAD, N., HEIDARI, R., ASLANIPOUR, B. Phenolic composition and comparison of antioxidant activity of alcoholic extracts of Peppermint (*Mentha*

piperita). **Journal of Food Measurement and Characterization**, v. 8, n. 2, p. 113-121, 2014.

FASELIS, C., KATSIMARDOU, A., IMPRIALOS, K., DELIGKARIS, P., KALLISTRATOS, M., DIMITRIADIS, K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. **Current Vascular Pharmacology**, v. 18, n. 2, p. 117–124, 2019.

FECKA, I., TUREK, S. Determination of water-soluble polyphenolic compounds in commercial herbal teas from Lamiaceae: peppermint, melissa, and sage. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 26, p. 10908-10917, 2007.

FEDERATION, I. D. IDF Diabetes Atlas. Ninth Edition, Brussels, 2021.

FEDERIUK, I. F., CASEY, H. M., QUINN, M. J., WOOD, M. D., WARD, K. W. Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls, and insulin treatment. **Comparative medicine**, v. 54, n. 3, p. 252-257, 2004.

FIGUEROA-PÉREZ, M. G., ROCHA-GUZMÁN, N. E., MERCADO-SILVA, E., LOARCA-PIÑA, G., REYNOSO-CAMACHO, R. Effect of chemical elicitors on peppermint (*Mentha piperita*) plants and their impact on the metabolite profile and antioxidant capacity of resulting infusions. **Food Chemistry**, v. 156, p. 273-278, 2014^a.

FIGUEROA-PÉREZ, M. G., ROCHA-GUZMÁN, N. E., MERCADO-SILVA, E., LOARCA-PIÑA, G., REYNOSO-CAMACHO, R. Salicylic acid elicitation during cultivation of the peppermint plant improves anti-diabetic effects of its infusions. **Food & function**, v. 6, n. 6, p. 1865-1874, 2015.

FIGUEROA-PÉREZ, M. G., ROCHA-GUZMÁN, N. E., PEREZ-RAMIREZ, I. F., MERCADO-SILVA, E., REYNOSO-CAMACHO, R. Metabolite profile, antioxidant capacity, and inhibition of digestive enzymes in infusions of peppermint (*Mentha piperita*) grown under drought stress. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 49, p. 12027-12033, 2014^b.

FLORES-VILLASEÑOR, S. E., PERALTA-RODRÍGUEZ, R. D., PADILLA-VACA, F., MELÉNDEZ-ORTIZ, H. I., RAMIREZ-CONTRERAS, J. C., & FRANCO, B. (2019). Preparation of peppermint oil-based nanodevices loaded with paclitaxel: cytotoxic and apoptosis studies in HeLa cells. **AAPS PharmSciTech**, v. 20, p. 1-9, 2019.

FRAYN, K. N. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 60, n. 3, p. 375-380, 2001.

FUCHS, T., LOUREIRO, M. D. P., MACEDO, L. E., NOCCA, D., NEDELCO, M., COSTA-CASAGRANDE, T. A. Animal models in metabolic syndrome. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 45, n. 5, p. 1–10, 2018.

GADAKA, M. A.; MUAZU, A. B.; MUHAMMAD, I. U. Phytochemicals and Elemental Analysis of Methanol Leave Extract of Peppermint Tea (*Mentha Piperita* L.). 2021.

GALVÃO, T. F., PANSANI, T. S. A., HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015.

GAO, B., LU, Y., QIN, F., CHEN, P., SHI, H., CHARLES, D., YU, L. Differentiating organic from conventional peppermints using chromatographic and flow injection mass spectrometric (FIMS) fingerprints. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 60, n. 48, p. 11987-11994, 2012.

GARCÍA, A. A., CARRIL, E. P.U. Metabolismo secundario de plantas. **Reduca (biología). Serie Fisiología Vegetal**, v. 2, n.3, p. 119-145, 2009.

GARCIA-MIER, L., MENESES-REYES, A. E., JIMENEZ-GARCIA, S. N., MERCADO LUNA, A., GARCÍA TREJO, J. F., CONTRERAS-MEDINA, L. M., FERREGRINO-PEREZ, A. A. Polyphenol content and antioxidant activity of stevia and peppermint as a result of organic and conventional fertilization. **Journal of Food Quality**, v. 2021, p. 1-6, 2021.

GENERALIĆ MEKINIĆ, I., SKROZA, D., LJUBENKOV, I., ŠIMAT, V., SMOLE MOŽINA, S., KATALINIĆ, V. In vitro antioxidant and antibacterial activity of Lamiaceae phenolic extracts: A correlation study. **Food Technology and Biotechnology**, v. 52, n. 1, p. 119-127, 2014.

GERSHENZON, J. Metabolic costs of terpenoid accumulation in higher plants. **J. Chem. Ecol.**, v. 20, p. 1281–1328, 1994.

GHOLAMIPOURFARD, K., SALEHI, M., BANCHIO, E. *Mentha piperita* phytochemicals in agriculture, food industry and medicine: Features and applications. **South African Journal of Botany**, v. 141, p. 183-195, 2021.

GOTHAI, S., GANESAN, P., PARK, S. Y., FAKURAZI, S., CHOI, D. K., & ARULSELVAN, P. Natural phyto-bioactive compounds for the treatment of type 2 diabetes: inflammation as a target. **Nutrients**, v.8, n. 8, p. 461, 2016.

GOVERNA, P., BAINI, G., BORGONETTI, V., CETTOLIN, G., GIACHETTI, D., MAGNANO, A. R., BIAGI, M. Phytotherapy in the management of diabetes: a review. **Molecules**, v.23, n. 1, p. 105, 2018.

GRAHAM, G. G., PUNT, J., ARORA, M., DAY, R. O., DOOGUE, M. P., DUONG, J., WILLIAMS, K. M. Clinical pharmacokinetics of metformin. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 2, p. 81–98, 2011.

GRIGOLEIT, H.G., GRIGOLEIT, P. Peppermint oil in irritable bowel syndrome. **Phytomedicine**, v. 12, n. 8, p. 601-606, 2005.

GRIJALVA-GUIZA, R. E.; JIMÉNEZ-GARDUÑO, A. M.; HERNÁNDEZ, L. R. Potential benefits of flavonoids on the progression of atherosclerosis by their effect on vascular smooth muscle excitability. **Molecules**, v. 26, n. 12, p. 3557, 2021.

HADJMOHAMMADI, M., KARIMIYAN, H., SHARIFI, V. Hollow fibre-based liquid phase microextraction combined with high-performance liquid chromatography for the analysis of flavonoids in *Echinophora platyloba* DC. and *Mentha piperita*. **Food Chemistry**, v. 141, n. 2, p. 731-735, 2013.

HANHINEVA, K., TÖRRÖNEN, R., BONDIA-PONS, I., PEKKINEN, J., KOLEHMAINEN, M., MYKKÄNEN, H., POUTANEN, K. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, v.11, n.4, p. 1365-1402, 2010.

HARDING, J. L., PAVKOV, M. E., MAGLIANO, D. J., SHAW, J. E., & GREGG, E. W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. **Diabetologia**, v. 62, n. 1, p. 3-16, 2019.

HEGHES S.C., FILIP L., VOSTINARU O., MOGOSAN C., MIERE D., IUGA C.A., MOLDOVAN M. Essential Oil-Bearing Plants from Balkan Peninsula: Promising Sources for New Drug Candidates for the Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus and Dyslipidemia. **Front Pharmacol**, v. 11, p. 989, 2020

HENRY, L. K., THOMAS, S. T., WIDHALM, J. R., LYNCH, J. H., DAVIS, T. C., KESSLER, S. A., DUDAREVA, N. (2018). Contribution of isopentenyl phosphate to plant terpenoid metabolism. **Nature plants**, v. 4, n. 9, p. 721-729, 2018.

HERRO, E., JACOB, S. E. *Mentha piperita* (hortelã-pimenta). **Dermatitis**, v. 21, n. 6, p. 327-329, 2010.

HU, Q., QU, C., XIAO, X., ZHANG, W., JIANG, Y., WU, Z., ZHAO, Y. Flavonoids on diabetic nephropathy: advances and therapeutic opportunities. **Chinese medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2021.

HU, X. Q., WANG, Y. M., WANG, J. F., XUE, Y., LI, Z. J., NAGAO, K., XUE, C. H. Dietary saponins of sea cucumber alleviate orotic acid-induced fatty liver in rats via PPAR α and SREBP-1c signaling. **Lipids in Health and Disease**, v.9, n.1, p. 1-9, 2010.

HU, X., WANG, S., XU, J., WANG, D. B., CHEN, Y., YANG, G. Z. Triterpenoid saponins from *Stauntonia chinensis* ameliorate insulin resistance via the AMP-activated protein kinase and IR/IRS-1/PI3K/Akt pathways in insulin-resistant HepG2 cells. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 6, p. 10446-10458, 2014.

HUSSAIN, A. I., ANWAR, F., NIGAM, P. S., ASHRAF, M., GILANI, A. H. Seasonal variation in content, chemical composition and antimicrobial and cytotoxic activities of essential oils from four *Mentha* species. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 90, n. 11, p. 1827-1836, 2010.

INOUE, T., SUGIMOTO, Y., MASUDA, H., KAMEI, C. Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from *Mentha piperita* L. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 2, p. 256-259, 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Coordenação de trabalho e rendimento. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. **Ministério de Planejamento, Orçamento e Gestão, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento**, 2020.

JUBAIDI, F. F., ZAINALABIDIN, S., TAIB, I. S., HAMID, Z. A., BUDIN, S. B. The potential role of flavonoids in ameliorating diabetic cardiomyopathy via alleviation of cardiac oxidative stress, inflammation and apoptosis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 10, p. 5094, 2021.

KAPP, K., HAKALA, E., ORAV, A., POHJALA, L., VUORELA, P., PÜSSA, T., RAAL, A. Commercial peppermint (*Mentha* × *piperita* L.) teas: Antichlamydial effect and polyphenolic composition. **Food research international**, v. 53, n. 2, p. 758-766, 2013.

KASEM, R. F., HEGAZY, R. H., ARAFA, M. A., ABDELMOHSEN, M. M. Chemopreventive effect of *Mentha piperita* on dimethylbenz [a] anthracene and formaldehyde-induced tongue carcinogenesis in mice (histological and immunohistochemical study). **Journal of oral pathology & medicine**, v. 43, n. 7, p. 484-491, 2014.

KAUL, P. N., BHATTACHARYA, A. K., SINGH, K., RAO, B. R. R., MALLAVARAPU, G. R., RAMSH, S. Chemical investigation of peppermint (*Mentha piperita* L.) oil. **J Essent Oil Bear Plants**, v. 4, p. 55-58, 2001.

KAUSHIK, P., MEENA, P. D., KUMAR, A. Radioprotection of small intestinal injury by *Mentha piperita* in Swiss albino mice. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 4, p. 597-603, 2013.

KAWAGUCHI, K., MIZUNO, T., AIDA, K., UCHINO, K. Hesperidin as an inhibitor of lipases from porcine pancreas and *Pseudomonas*. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v.61, n. 1, p. 102-104, 1997.

KAYEMBE, J. S., TABA, K. M., NTUMBA, K., KAZADI, T. K. In vitro antimalarial activity of 11 terpenes isolated from *Ocimum gratissimum* and *Cassia alata* leaves. Screening of their binding affinity with Haemin. **Journal of Plant Studies**, v. 1, n. 2, p. 168, 2012.

KEARNS, G. L., CHUMPITAZI, B. P., ABDEL-RAHMAN, S. M., GARG, U., SHULMAN, R. J. Systemic exposure to menthol following administration of peppermint oil to paediatric patients. **BMJ open**, v. 5, n. 8, p. e008375, 2015.

KEHILI, S., BOUKHATEM, M. N., BELKADI, A., FERHAT, M. A., SETZER, W. N. Peppermint (*Mentha piperita* L.) essential oil as a potent anti-inflammatory, wound healing and anti-nociceptive drug. **European Journal of Biological Research**, v. 10, n. 2, p. 132-149, 2020.

KENDALL, D. M., CUDDIHY, R. M., BERGENSTAL, R. M. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. **The American journal of medicine**, v. 122, n. 6, p. S37-S50, 2009.

KHURSHEED, R., SINGH, S. K., WADHWA, S., KAPOOR, B., GULATI, M., KUMAR, R., DUA, K. Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. **European journal of pharmacology**, v. 862, p. 172625, 2019.

KRZYZANOWSKA, J., JANDA, B., PECIO, L., STOCHMAL, A., OLESZEK, W., CZUBACKA, A., DOROSZEWSKA, T. Determination of polyphenols in *Mentha longifolia* and *M. piperita* field-grown and in vitro plant samples using UPLC-TQ-MS. **Journal of AOAC International**, v. 94, n. 1, p. 43-50, 2011.

KWON, Y. I. I., VATTEM, D. A., SHETTY, K. Evaluation of clonal herbs of Lamiaceae species for management of diabetes and hypertension. **Asia pacific journal of clinical nutrition**, v. 15, n. 1, p. 107, 2006.

LANGENHEIM, J. Higher plant terpenoids: a phyto-centric overview of their ecological roles. **J. Chem. Ecol.**, v. 20, p. 1223–1280, 1994.

LATTANZIO, V., DI VENERE, D., LINSALATA, V., BERTOLINI, P., IPPOLITO, A., SALERNO, M. Low temperature metabolism of apple phenolics and quiescence of *Phlyctaena vagabunda*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n.12, p. 5817-5821, 2001.

LEBOVITZ, H. E. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. **Current diabetes reports**, v. 19, n. 12, p. 1-13, 2019.

LEMES, G. D. F., FERRI, P. H., LOPES, M. N. Constituintes químicos de *Hyptidendron canum* (pohl ex Benth.) R. Harley (Lamiaceae). **Química Nova**, v. 34, p. 39-42, 2011.

LERCO, M. M., SPADELLA, C. T., MACHADO, J. L. M., SCHELLINI, S. A., PADOVANI, C. R. Caracterização de um modelo experimental de Diabetes Mellitus, induzido pela aloxana em ratos: estudo clínico e laboratorial. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, p. 132-142, 2003.

LI, Y., LI, Q., WANG, C., LOU, Z., LI, Q. Trigonelline reduced diabetic nephropathy and insulin resistance in type 2 diabetic rats through peroxisome proliferator-activated receptor- γ . **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 18, n. 2, p. 1331-1337, 2019.

LI, Y., LIU, Y., MA, A., BAO, Y., WANG, M., SUN, Z. In vitro antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Mentha piperita* L. **Food science and biotechnology**, v. 26, n. 6, p. 1675-1683, 2017.

LIMA, T. C., DA SILVA, T. K. M., SILVA, F. L., BARBOSA-FILHO, J. M., MARQUES, M. O. M., SANTOS, R. L. C., DE SOUSA, D. P. Larvicidal activity of *Mentha x villosa* Hudson essential oil, rotundifolone and derivatives. **Chemosphere**, v. 104, p. 37-43, 2014.

LIN, D., XIAO, M., ZHAO, J., LI, Z., XING, B., LI, X., CHEN, S. An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. **Molecules**, v. 21, n. 10, p. 1374, 2016.

LIU, Y., ZHANG, Y., MUEMA, F. W., KIMUTAI, F., CHEN, G., GUO, M. Phenolic compounds from *Carissa spinarum* are characterized by their antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activities. **Antioxidants**, v. 10, n. 5, p. 652, 2021.

LOPES, V. P., DOS SANTOS JÚNIOR, M. C., JÚNIOR, A. D. F. S., SANTANA,

A. I. C. Farmacologia do diabetes mellitus tipo 2: antidiabéticos orais, insulina e inovações terapêuticas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 9, n. 4, p. 22-22, 2012.

ŁOZAK, A., SOŁTYK, K., OSTAPCZUK, P., & FIJAŁEK, Z. Determination of selected trace elements in herbs and their infusions. **Science of the Total Environment**, v. 289, n. 1-3, p. 33-40, 2002.

LYNCH, S. K., ABRÀMOFF, M. D. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. **Vision research**, v. 139, p. 101-107, 2017.

MA, L.; YAO, L. Antiviral effects of plant-derived essential oils and their components: an updated review. **Molecules**, v. 25, n. 11, p. 2627, 2020.

MACHADO, H., PINHEIRO, H. S., TERRA, M. M., GUERRA, O. M., PAULA, R. B., PETERS, V. M. Dissociação da resposta anti-hipertensiva e metabólica à losartana e espirolactona em ratos com síndrome metabólica experimental. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.34, n.4, p.328-336, 2012.

MADSEN, A. N., HANSEN, G., PAULSEN, S. J., LYKKEGAARD, K., TANG-CHRISTENSEN, M., HANSEN, H. S., VRANG, N. Long-term characterization of the diet-induced obese and diet-resistant rat model: A polygenetic rat model mimicking the human obesity syndrome. **Journal of Endocrinology**, v. 206, n. 3, p. 287–296, 2010.

MADSEN, C., WÜRTZEN, G., CARSTENSEN, J. Short-term toxicity study in rats dosed with menthone. **Toxicology letters**, v. 32, n. 1-2, p. 147-152, 1986.

MAFFEI, M.; CAMUSSO, W.; SACCO, S. Effect of *Mentha piperita* essential oil and monoterpenes on cucumber root membrane potential. **Phytochemistry**, v. 58, n. 5, p. 703-707, 2001.

MAGALHÃES, J., GONÇALVES, I. O., LUMINI-OLIVEIRA, J., MARQUES-ALEIXO, I., PASSOS, E., ROCHA-RODRIGUES, S., ASCENSÃO, A. Modulation of cardiac mitochondrial permeability transition and apoptotic signaling by endurance training and intermittent hypobaric hypoxia. **International journal of cardiology**, v. 173, n. 1, p. 40-45, 2014.

MAHBOUBI, M. *Mentha spicata* L. essential oil, phytochemistry and its effectiveness in flatulence. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 8, p. 341- 436, 2018.

MAHMOUD, A. M., ASHOUR, M. B., ABDEL-MONEIM, A., AHMED, O. M. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2

diabetic rats. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 26, n. 6, p. 483-490, 2012.

MAHMOUD, S. S., CROTEAU, R. B. Menthofuran regulates essential oil biosynthesis in peppermint by controlling a downstream monoterpene reductase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 24, p. 14481-14486, 2003.

MALEKMOHAMMAD, K., RAFIEIAN-KOPAEI, M., SARDARI, S., SEWELL, R. D. Toxicological effects of *Mentha x piperita* (peppermint): a review. **Toxin Reviews**, v. 40, n. 4, p. 445-459, 2021.

MANNAN, A., RUPA, B. A., AZAM, N. K., AHMED, N., HASAN, N. A quick review on anti-diabetic plants and action of phytochemicals. **Inter J Adv Res**, v. 2, p. 227, 2014.

MAROTTI, M.; DELLACECCA, V.; PICCAGLIA, R.; GIOVANELLI, E. Effect of harvesting stage on the yield and essential oil composition of peppermint (*Mentha piperita* L.). **Acta Hort.**, v. 344, p. 370–379, 1993.

MCCONKEY, M. E., GERSHENZON, J., CROTEAU, R. B. Developmental regulation of monoterpene biosynthesis in the glandular trichomes of peppermint. **Plant physiology**, v. 122, n. 1, p. 215-224, 2000.

MCDUGALL, G. J., SHPIRO, F., DOBSON, P., SMITH, P., BLAKE, A., & STEWART, D. Different polyphenolic components of soft fruits inhibit α -amylase and α -glucosidase. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 53, n. 7, p. 2760-2766, 2005.

MCINTYRE, H. D., CATALANO, P., ZHANG, C., DESOYE, G., MATHIESEN, E. R., DAMM, P. Gestational diabetes mellitus. **Nature reviews Disease primers**, v. 5, n. 1, p. 1-19, 2019.

MCKAY, D. L., BLUMBERG, J. B. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 20, n. 8, p. 619-633, 2006.

MESBAHZADEH, Behzad et al. The effects of different levels of peppermint alcoholic extract on body-weight gain and blood biochemical parameters of adult male Wistar rats. **Electronic physician**, v. 7, n. 6, p. 1376, 2015.

MIŠAN, A., MIMICA-DUKIĆ, N., MANDIĆ, A., SAKAČ, M., MILOVANOVIĆ, I., SEDEJ, I. Development of a rapid resolution HPLC method for the separation and

determination of 17 phenolic compounds in crude plant extracts. **Open Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 133-142, 2011.

MISAWA, E., TANAKA, M., NOMAGUCHI, K., YAMADA, M., TOIDA, T., TAKASE, M., KAWADA, T. Administration of phytosterols isolated from Aloe vera gel reduce visceral fat mass and improve hyperglycemia in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. **Obesity research & clinical practice**, v. 2, n. 4, p. 239-245, 2008.

MISIAKIEWICZ-HAS, K., MACIEJEWSKA-MARKIEWICZ, D., RZESZOTEK, S., PILUTIN, A., KOLASA, A., SZUMILAS, P., WISZNIEWSKA, B. The obscure effect of tribulus terrestris saponins plus inulin on liver morphology, liver fatty acids, plasma glucose, and lipid profile in SD rats with and without induced type 2 diabetes mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8680, 2021.

MØLCK, A. M., POULSEN, M., LAURIDSEN, S. T., OLSEN, P. Lack of histological cerebellar changes in Wistar rats given pulegone for 28 days. Comparison of immersion and perfusion tissue fixation. **Toxicology letters**, v. 95, n.2, p. 117-122, 1998.

MOORADIAN, A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 5, n. 3, p. 150-159, 2009.

MOORADIAN, A. D., ALBERT, S. G., HAAS, M. J. Low serum high-density lipoprotein cholesterol in obese subjects with normal serum triglycerides: the role of insulin resistance and inflammatory cytokines. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 9, n. 3, p. 441-443, 2007.

MOORADIAN, A. D., HAAS, M. J., WEHMEIER, K. R., WONG, N. C. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism. **Obesity**, v. 16, n. 6, p. 1152-1160, 2008.

MORADI B., SABER A., SOMAYEH S., MOHSEN A., FATEMEH B. The most useful medicinal herbs to treat diabetes. **Biomedical Research and Therapy**, v. 5, n. 8, p. 2538–2551, 2018.

MURUGANATHAN, U., SRINIVASAN, S., VINOTHKUMAR, V. Antidiabetogenic efficiency of menthol, improves glucose homeostasis and attenuates pancreatic β -cell apoptosis in streptozotocin–nicotinamide induced experimental rats through ameliorating glucose metabolic enzymes. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 92, p. 229-239, 2017.

NAIR, B. Final report on the safety assessment of Mentha Piperita (Peppermint) Oil, Mentha Piperita (Peppermint) Leaf Extract, Mentha Piperita (Peppermint) Leaf,

and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. **International journal of toxicology**, v. 20, p. 61-73, 2001.

NAMAZI, N., BAHRAMI, A., & EHTESHAMI, M. Effect of hydroalcoholic extract of nettle (*Urtica dioica*) on glycemic index and insulin resistance index in Type 2 diabetic patients. **Iran J Endocrinol Metab.**, v.13, n.6, p.561–568, 2012.

NARENDHIRAKANNAN, R. T., SUBRAMANIAN, S., KANDASWAMY, M. Biochemical evaluation of antidiabetogenic properties of some commonly used Indian plants on streptozotocin-induced diabetes in experimental rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 33, n. 12, p. 1150-1157, 2006.

NAVEEN, K. L., BHATTACHARJEE, A., HEGDE, K., & SHABARAYANBSP, A. (2020). A Detailed Review on Pharmacological Profile of *Mentha piperita*. **RGUHS Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, 2020.

NAYAK, P., KUMAR, T., GUPTA, A. K., JOSHI, N. U. Peppermint a medicinal herb and treasure of health: A review. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 9, n. 3, p. 1519-1528, 2020.

NAYANTARA, K. C. Comparative In vitro study of antibacterial and antifungal activity of Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) essential oil, Lemon grass (*Cymbopogon citratus*) essential oil, and Peppermint (*Menthae piperitae aetheroleum*) essential oil. 2022.

NEGRI, G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 121-142, 2005.

NI, Z. J., WANG, X., SHEN, Y., THAKUR, K., HAN, J., ZHANG, J. G., ... & WEI, Z. J. Recent updates on the chemistry, bioactivities, mode of action, and industrial applications of plant essential oils. **Trends in Food Science & Technology**, v. 110, p. 78-89, 2021.

NILO, M.C.S., RIACHI, L.G., SIMAS, D.L.R., COELHO, G.C., DA SILVA, A.J.R., COSTA, D.C.M., ALVIANO, D.S., ALVIANO, C.S., DE MARIA, C.A.B. Chemical composition and antioxidant and antifungal properties of *Mentha x piperita* L. (peppermint) and *Mentha arvensis* L. (cornmint) samples. **Food Research**. **1**, v.5, p. 147-156, 2017.

NILSSON, C., RAUN, K., YAN, F. F., LARSEN, M. O., & TANG-CHRISTENSEN, M. Laboratory animals as surrogate models of human obesity. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 33, n. 2, p. 173–181, 2012.

NTP (National Toxicology Program). Bioassay of DI menthol for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series 1979; 98: 1-113.

NTP. (National Toxicity Program) (Toxicology and carcinogenesis studies of pulegone) (CAS No. 89-82-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program technical report series 2011; 563:1-201.

OECD SIDS, menthols, 2003.
https://hpvchemicals.oecd.org/UI/SIDS_Details.aspx?id=d7dc83df-575a-4481-a244-7a53f65e63bb. Acessado em dezembro, 2021.

ORJIH, A. U., BANYAL, H. S., CHEVLI, R., FITCH, C. D. Hemin lyses malaria parasites. *Science*, 214(4521), 667-669, 1981.

ORON-HERMAN, M., KAMARI, Y., GROSSMAN, E., YEGER, G., PELEG, E., SHABTAY, Z., SHARABI, Y. Metabolic syndrome: Comparison of the two commonly used animal models. **American Journal of Hypertension**, v. 21, n. 9, p. 1018–1022, 2008.

OSMAN, N. N., ALSHARARI, M. A., ALSUFIANI, H. M. Peppermint (*Mentha piperita* L.) and Thyme (*Thymus vulgaris*) attenuate the Immune and Inflammatory Disorders in Rats Consumed Repeatedly heated Palm oil. **Inter J Pharmaceutical Phytopharmacological Res (IJPPR)**, v. 10, p. 59-66, 2020.

ÖZEKER, E. Phenolic compounds and their importance. **Anadolu Journal of Aegean Agricultural Research Institute**, v. 9, p. 114-124, 1999.

PACHECO, A. C., CABRAL, C. D. S., FERMINO, É. D. S., ALEMAN, C. C. Salicylic acid-induced changes to growth, flowering and flavonoids production in marigold plants. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, n. 42, p. 3162-3167, 2013.

PAL, A., KAMTHANIA, M. C., & KUMAR, A. Bioactive compounds and properties of seaweeds—a review. **Open Access Library Journal**, v.1, n.4, p. 1-17, 2014.

PAVLIĆ, B., TESLIĆ, N., ZENGIN, G., ĐUROVIĆ, S., RAKIĆ, D., CVETANOVIĆ, A., ZEKOVIĆ, Z. Antioxidant and enzyme-inhibitory activity of peppermint extracts and essential oils obtained by conventional and emerging extraction techniques. **Food Chemistry**, v. 338, p. 127724, 2021.

PICHERSKY, E., GANG, D. R. Genetics and biochemistry of secondary metabolites in plants: an evolutionary perspective. **Trends in plant science**, v. 5, n. 10, p. 439-445, 2000.

PICURIC-JOVANOVIC, K., MILOVANOVIC, M., POLUDYONNY, L. V. Chemical composition of essential oils of several wild-growing species of *Mentha piperita* L. **Review of Research Work at the Faculty of Agriculture (Yugoslavia)**. 1997.

POULOSE, N., SAJAYAN, A., RAVINDRAN, A., CHANDRAN, A., PRIYADHARSHINI, G. B., SELVIN, J., KIRAN, G. S. Anti-diabetic Potential of a Stigmasterol from the Seaweed *Gelidium spinosum* and Its Application in the Formulation of Nanoemulsion Conjugate for the Development of Functional Biscuits. **Frontiers in nutrition**, v. 8, p. 694362, 2021.

PRASAD, M., JAYARAMAN, S., ELADL, M. A., EL-SHERBINY, M., ABDELRAHMAN, M. A. E., VEERARAGHAVAN, V. P., RAJAGOPAL, P. A comprehensive review on therapeutic perspectives of phytosterols in insulin resistance: a mechanistic approach. **Molecules**, v. 27, n. 5, p. 1595, 2022.

PRASAD, S. K., KULSHRESHTHA, A., QURESHI, T. N. Antidiabetic activity of some herbal plants in streptozotocin induced diabetic albino rats. **Pak J Nutr**, v. 8, n. 5, p. 551-557, 2009.

PROSPECTIVE, U. K. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. **Diabetes**, v. 44, n. 11, p. 1249-58, 1995.

PULIPATI, S., KOUSHIK, O. S., BABU, P. S. Phytochemical analysis and antibacterial efficacy of *Mentha piperita* (L) ethanolic leaf extract against clinical isolates of uropathogens. **British Microbiology Research Journal**, v.13, n.6, p. 1-5, 2016.

RAMKISSOON, J. S., MAHOMOODALLY, M. F., AHMED, N., SUBRATTY, A. H. Antioxidant and anti-glycation activities correlates with phenolic composition of tropical medicinal herbs. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 6, n. 7, p. 561-569, 2013.

RANG H.P, RITTER J.M., FLOWER R. J., HENDERSON G., LOKE Y. K., MACEWAN D. **Pharmacology**, ninth ed., p. 408–419. Churchill Livingstone, Edinburg, 2003.

RAO, M. U., SREENIVASULU, M., CHENGAIHAH, B., REDDY, K. J., CHETTY, C. M. Herbal medicines for diabetes mellitus: a review. **Int j pharmtech res**, v.2, n. 3, p. 1883-1892, 2010.

RAO, N. K., & NAMMI, S. Antidiabetic and renoprotective effects of the chloroform extract of Terminalia chebula Retz. seeds in streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 6, n. 1, p. 1-6, 2006.

RAUT, J. S., KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial crops and products**, v. 62, p. 250-264, 2014.

REED, J. A., ALMEIDA, J., WERSHING, B., RAUDENBUSH, B. Effects of peppermint scent on appetite control and caloric intake. **Appetite**, v. 2, n. 51, p. 393, 2008.

RIBEIRO, C., DE MELLO, M. A. R., DE OLIVEIRA, C. A. M. Exercício e prevenção do diabetes mellitus: importância do modelo experimental utilizando ratos. **Motriz. Journal of Physical Education. UNESP**, p. 72-77, 2007.

RISPIN, A., FARRAR, D., MARGOSCHES, E., GUPTA, K., STITZEL, K., CARR, G., MCCALL, D. Alternative methods for the median lethal dose (LD50) test: the up-and-down procedure for acute oral toxicity. **Ilar Journal**, v. 43, n. 4, p. 233-243, 2002.

RODENAK-KLADNIEW, B., CASTRO, A., STÄRKEL, P., GALLE, M., CRESPO, R. 1, 8-Cineole promotes G0/G1 cell cycle arrest and oxidative stress-induced senescence in HepG2 cells and sensitizes cells to anti-senescence drugs. **Life sciences**, v. 243, p. 117271, 2020.

RODRIGUEZ-FRAGOSO, L., REYES-ESPARZA, J., BURCHIEL, S. W., HERRERA-RUIZ, D., TORRES, E. RISKS and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 227, n. 1, p. 125-135, 2008.

ROGERS, J., ALLEN, J. Understanding the most commonly billed diagnoses in primary care: Type 2 diabetes mellitus. **The Nurse practitioner**, v. 45, n. 9, p. 48–54, 2020.

ROHLOFF, J. Monoterpene composition of essential oil from peppermint (*Mentha piperita* L.) with regard to leaf position using solidphase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry analysis. **J. Agric. Food Chem.**, v. 47, p. 3782–3786, 1999.

ROZZA, A. L., MEIRA DE FARIA, F., SOUZA BRITO, A. R., & PELLIZZON, C. H. The gastroprotective effect of menthol: involvement of anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory activities. **PloS one**, v. 9, n.1, p. e86686, 2014.

SACHAN, A. K., DAS, D. R., SHUAIB, M. D., GANGWAR, S. S., SHARMA, R. An overview on *Menthae piperitae* (peppermint oil). **Int J Pharmaceut Chem Biol Sci**, v. 3, p. 834-838, 2013.

SADEGHIAN, F., HADIAN, J., HADAVI, M., MOHAMADI, A., GHORBANPOUR, M., GHAFARZADEGAN, R. Effects of exogenous salicylic acid application on growth, metabolic activities and essential oil composition of *Satureja khuzistanica* Jamzad. **Journal of Medicinal Plants**, v. 12, n. 47, p. 70-82, 2013.

SAFINEJAD, K., MOHEBIFAR, A., TOLOUEI, H., MONFARED, P., RAZMJOU, A. Comparative study on the toxicity of mentha piperita l. and artemisia dracunculus l. hydroalcoholic extracts on human breast cancer cell lines. **INT. J. BIOL. BIOTECH**, v.18, n.2, p. 253-261, 2021.

SAILESH, K. S., PADMANABHA, A. A comparative study of the anti-diabetic effect of oral administration of cinnamon, nutmeg and peppermint in Wistar albino rats. **Int J Health Sci Res**, v. 4, n. 2, p. 61-67, 2014.

SAMOJLIK, I., PETKOVIĆ, S., MIMICA-DUKIĆ, N., BOŽIN, B. Acute and chronic pretreatment with essential oil of peppermint (*Mentha× piperita* L., Lamiaceae) influences drug effects. **Phytotherapy research**, v. 26, n. 6, p. 820-825, 2012.

SAMUNI-BLANK, M., IZHAKI, I., DEARING, M. D., GERCHMAN, Y., TRABELCY, B., LOTAN, A., ARAD, Z. Intraspecific directed deterrence by the mustard oil bomb in a desert plant. **Current biology**, v. 22, n. 13, p. 1218-1220, 2012.

SANCHEZ-RANGEL, E., INZUCCHI, S. E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1586-1593, 2017.

SARIKURKCU, C., TARGAN, S., OZER, M. S., TEPE, B. Fatty acid composition, enzyme inhibitory, and antioxidant activities of the ethanol extracts of selected wild edible plants consumed as vegetables in the Aegean region of Turkey. **International Journal of Food Properties**, v. 20, n. 3, p. 560-572, 2017.

SATMI, F. R. S., HOSSAIN, M. A. In vitro antimicrobial potential of crude extracts and chemical compositions of essential oils of leaves of *Mentha piperita* L

native to the Sultanate of Oman. **Pacific Science Review A: Natural Science and Engineering**, v. 18, n. 2, p. 103-106, 2016.

SAVITHRAMMA, N., RAO, M. L., SUHRULATHA, D. Screening of medicinal plants for secondary metabolites. **Middle-East Journal of Scientific Research**, 8(3), 579-584, 2011.

SAVYCH, A., MARCHYSHYN, S., HARNYK, M., KUDRIA, V., OCHERETNIUK, A. Determination of amino acids content in two samples of the plant mixtures by GC-MS. **Pharmacia**, v. 68, n. 1, p. 283, 2021.

SCHERER, R., LEMOS, M. F., LEMOS, M. F., MARTINELLI, G. C., MARTINS, J. D. L., DA SILVA, A. G. Antioxidant and antibacterial activities and composition of Brazilian spearmint (*Mentha spicata* L.). **Industrial crops and products**, v. 50, p. 408-413, 2013.

SCHWAB, W. Metabolome diversity: too few genes, too many metabolites? **Phytochemistry**, v. 62, n. 6, p. 837-849, 2003.

SEBEŞAN, M., CĂRĂBAN, A. Analysis of the Essential Oils from Thyme (*Thymus vulgaris* L) and from Peppermint (*Mentha piperita* L). **Chemical Bulletin of Politehnica University of Timisoara**, v. 53, n. 67, p. 1-2, 2008.

SHAMS, R., OLDFIELD, E. C., COPARE, J., JOHNSON, D. A. Peppermint oil: clinical uses in the treatment of gastrointestinal diseases. **JSM Gastroenterol Hepatol**, v. 3, n. 1, p. 1035, 2015.

SHI, Y., BURN, P. Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. **Nature reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 8, p. 695-710, 2004.

SILVA, V. D. D. Indução experimental do Diabetes mellitus em ratos Wistar submetidos à injeção intraperitoneal de aloxana em diferentes doses. 2011.

SILVA, W. M. F., BONA, N. P., PEDRA, N. S., CUNHA, K. F. D., FIORENTINI, A. M., STEFANELLO, F. M., ZAVAREZE, E. R., DIAS, A. R. G. Risk assessment of in vitro cytotoxicity, antioxidant and antimicrobial activities of *Mentha piperita* L. essential oil. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, p. 1-13, 2021.

SINGH, A., DWIVEDI, S. Study of adverse drug reactions in patients with diabetes attending a tertiary care hospital in New Delhi, India. **The Indian journal of medical research**, v. 145, n. 2, p. 247, 2017.

SINGH, A., KUKRETI, R., SASO, L., KUKRETI, S. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 950, 2022.

SINGH, R., SHUSHNI, M. A. M., BELKHEIR, A. Antibacterial and antioxidant activities of *Mentha piperita* L. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 8, n. 3, p. 322-328, 2015.

SMITH-SPANGLER, C. M., BHATTACHARYA, J., GOLDHABER-FIEBERT, J. D. Diabetes, its treatment, and catastrophic medical spending in 35 developing countries. **Diabetes care**, v. 35, n. 2, p. 319-326, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SDB). Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2, 2022.

SOLA, D., ROSSI, L., SCHIANCA, G. P. C., MAFFIOLI, P., BIGLIOCCA, M., MELLA, R., DEROSA, G. "State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice." **Archives of Medical Science**, v. 11, n. 4, p. 840-848, 2015.

SOUZA, C. M. P., BRANDÃO, D. O., SILVA, M. S. P., PALMEIRA, A. C., SIMÕES, M. O. S., MEDEIROS, A. C. D. (2013). Utilização de plantas medicinais com atividade antimicrobiana por usuários do serviço público de saúde em Campina Grande-Paraíba. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, p. 188-193, 2013.

SOUZA, J. S. Efeitos da adição do abacate na alimentação de ratos Wistar. **Caderno de Ciências Biológicas e da Saúde**, n.01, 2013.

SPINDLER, P., MADSEN, C. Subchronic toxicity study of peppermint oil in rats. **Toxicology letters**, v. 62, n. 2-3, p. 215-220, 1992.

SUNDARAM, R., SHANTHI, P., & SACHDANANDAM, P. Effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone on glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. **Phytomedicine**, v. 21, n. 6, p. 793-799, 2014.

TAFRIHI, M., IMRAN, M., TUFAIL, T., GONDAL, T. A., CARUSO, G., SHARMA, S., PEZZANI, R. The wonderful activities of the genus *Mentha*: Not only antioxidant properties. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 1118, 2021.

TAIZ, L., ZEIGER, E. *Fisiologia Vegetal* 4ª Ed. **Artmed**, Porto Alegre, RS, 2009.

TAIZ, L., ZEIGER, E.; trad. SANTAREM et al. *Fisiologia Vegetal*. 3ª Ed. **Artmed**, Porto Alegre, RS, 2004.

TASKINEN, M. R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. **Diabetologia**, v. 46, n. 6, p. 733-749, 2003.

THORUP, I., WÜRTZEN, G., CARSTENSEN, J., OLSEN, P. Short term toxicity study in rats dosed with peppermint oil. **Toxicology letters**, v. 19, n. 3, p. 211-215, 1983.

TISSERAND, R., BALACS, T. Essential oil safety. **Int J Aromather**, v. 7, n. 3, p. 28-32, 1996.

TOMKO, A. M., WHYNOT, E. G., ELLIS, L. D., DUPRÉ, D. J. Anti-cancer potential of cannabinoids, terpenes, and flavonoids present in cannabis. **Cancers**, v. 12, n. 7, p. 1985, 2020.

TRABACE, L., AVATO, P., MAZZOCCOLI, M., SIRO-BRIGIANI, G. (1994). Cholertic activity of Thapsia chem I, II, and III in rats: Comparison with terpenoid constituents and peppermint oil. **Phytotherapy research**, v. 8, n. 5, p. 305-307, 1994.

TRABACE, L., AVATO, P., MAZZOCCOLI, M., SIRO-BRIGIANI, G. Cholertic activity of some typical components of essential oils. **Planta Medica**, v. 58, n. S 1, p. 650-651, 1992.

TRICHES, C., SCHAAN, B. D. A., GROSS, J. L., AZEVEDO, M. J. D. Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 6, p. 698-708, 2009.

TSAY, H. S., AGRAWAL, D. C. Tissue culture technology of Chinese medicinal plant resources in Taiwan and their sustainable utilization. **International Journal of Applied Science and Engineering**, v. 3, n. 3, p. 215-223, 2005.

TUCCI, S. A., BOYLAND, E. J., HALFORD, J. C. The role of lipid and carbohydrate digestive enzyme inhibitors in the management of obesity: a review of current and emerging therapeutic agents. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 3, p. 125-143, 2010.

TURNER, G., GERSHENZON, J., NIELSON, E. E., FROEHLICH, J. E., & CROTEAU, R. Limonene synthase, the enzyme responsible for monoterpene biosynthesis in peppermint, is localized to leucoplasts of oil gland secretory cells. **Plant physiology**, v. 120, n. 3, p. 879-886, 1999.

UNGER, M., FRANK, A. Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid

chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. **Rapid communications in mass spectrometry**, v. 18, n. 19, p. 2273-2281, 2004.

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. **BMJ: British Medical Journal**, p. 83-88, 1995.

URIBE, E., MARÍN, D., VEGA-GÁLVEZ, A., QUISPE-FUENTES, I., RODRÍGUEZ, A. Assessment of vacuum-dried peppermint (*Mentha piperita* L.) as a source of natural antioxidants. **Food chemistry**, v. 190, p. 559-565, 2016.

URITU, C. M., MIHAI, C. T., STANCIU, G. D., DODI, G., ALEXA-STRATULAT, T., LUCA, A., TAMBA, B. I. Medicinal plants of the family Lamiaceae in pain therapy: A review. **Pain Research and Management**, v. 2018, 2018.

VALLADARES, G. R., ZAPATA, A., ZYGADLO, J., BANCHIO, E. Phytochemical induction by herbivores could affect quality of essential oils from aromatic plants. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 50, n. 14, p. 4059-4061, 2002.

VAN MEER, P., RABER, J. Mouse behavioural analysis in systems biology. **Biochemical Journal**, v. 389, n. 3, p. 593–610, 2005.

VAN MILLER, J. P., WEAVER, E. V. Fourteen-day dietary minimum toxicity screen (MTS) in albino rats. Bushy Run Research Center. Project report 50-526. August 10, 1987. **Unpublished report submitted by EFFA to SCF**, 1987.

VIGAN, M. Essential oils: renewal of interest and toxicity. **European Journal of Dermatology**, v. 20, n. 6, p. 685-692, 2010.

VOIRIN, B., BRUN, N., BAYET, C. Effects of daylength on the monoterpene composition of leaves of *Mentha x piperita*. **Phytochemistry**, v. 29, n. 3, p. 749-755, 1990.

VOIRIN, B., SAUNOIS, A., BAYET, C. Free flavonoid aglycones from *Mentha x piperita*: developmental, chemotaxonomical and physiological aspects. **Biochemical systematics and ecology**, v. 22, n. 1, p. 95-99, 1994.

VOLPATO, G. T., VIEIRA, F. L., DAMASCENO, D. C., CÂMARA, F. L. A., DI STASI, L. C., LEMONICA, I. P. Effects of leaves of *Polymnia sonchifolia* (yacon) aqueous extract in diabetic rats. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 9, n. 2, p. 88–93, 2007.

VOROTNIKOV, A. V., STAFEEV, I. S., MENSHIKOV, M. Y., SHESTAKOVA, M. V., PARFYONOVA, Y. V. Latent inflammation and defect in adipocyte renewal as a mechanism of obesity-associated insulin resistance. **Biochemistry (Moscow)**, v. 84, p. 1329-1345, 2019.

WARIYAPPERUMA, W. N. M., KANNANGARA, S., WIJAYASINGHE, Y. S., SUBRAMANIAM, S., & JAYAWARDENA, B. In vitro anti-diabetic effects and phytochemical profiling of novel varieties of *Cinnamomum zeylanicum* (L.) extracts. **PeerJ**, v.8, p. e10070, 2020.

WILKINSON, S. M., BECK, M. H. Allergic contact dermatitis from menthol in peppermint. **Contact dermatitis**, v. 30, n. 1, p. 42-43, 1994.

WINK, M. Evolution of Secondary Plant Metabolism. **eLS. John Wiley & Sons**, 2016.

WU, DT, NIE, XR, SHEN, DD, LI, HY, ZHAO, L., ZHANG, Q., QIN, W. Phenolic compounds, antioxidant activities, and inhibitory effects on digestive enzymes of different cultivars of okra (*Abelmoschus esculentus*). **Molecules**, v. 25, n. 6, p. 1276, 2020.

WU, Z., TAN, B., LIU, Y., DUNN, J., MARTORELL GUEROLA, P., TORTAJADA, M., JI, P. Chemical composition and antioxidant properties of essential oils from peppermint, native spearmint and scotch spearmint. **Molecules**, v. 24, n.15, p. 2825, 2019.

XIA, W., JIANG, Y., LI, Y., WAN, Y., LIU, J., MA, Y., XU, S. Early-life exposure to bisphenol a induces liver injury in rats involvement of mitochondria-mediated apoptosis. **PloS one**, v. 9, n.2, p. e90443, 2014.

XIE, W., ZHAO, Y., ZHANG, Y. Traditional chinese medicines in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, 2011.

YARIBEYGI, H., SATHYAPALAN, T., ATKIN, S. L., SAHEBKAR, A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, 2020.

YU, X., LIN, H., WANG, Y., LV, W., ZHANG, S., QIAN, Y., QIAN, B. D-limonene exhibits antitumor activity by inducing autophagy and apoptosis in lung cancer. **OncoTargets and therapy**, p. 1833-1847, 2018.

YU, Z., GONG, C., LU, B., YANG, L., SHENG, Y., JI, L., WANG, Z. Dendrobium chrysotoxum Lindl. alleviates diabetic retinopathy by preventing retinal inflammation and tight junction protein decrease. **Journal of diabetes research**, v. 2015, 2015.

YUNES R. A., CALIXTO J. Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna métodos de estudo fitoterápicos e fitofármacos biotecnologia patente. **Argos (UNOESC)**, 2001.

ZELNICK, L. R., WEISS, N. S., KESTENBAUM, B. R., ROBINSON-COHEN, C., HEAGERTY, P. J., TUTTLE, K., DE BOER, I. H. Diabetes and CKD in the United States population, 2009–2014. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 12, p. 1984-1990, 2017.

ZGÓRKA, G., GŁOWNIAK, K. Variation of free phenolic acids in medicinal plants belonging to the Lamiaceae family. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 26, n. 1, p. 79-87, 2001.

ZHANG, M., HU, G., SHAO, N., QIN, Y., CHEN, Q., WANG, Y., CAI, B. Thioredoxin-interacting protein (TXNIP) as a target for Alzheimer's disease: Flavonoids and phenols. **Inflammopharmacology**, v. 29, p. 1317-1329, 2021.

ZHENG, Y., LEY, S. H., HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88-98, 2018.

ZHOU, J., CHAN, L., ZHOU, S. Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 21, p. 3523-3531, 2012.

ZIELIŃSKA-BŁAJET, M.; FEDER-KUBIS, J. Monoterpenes and their derivatives—Recent development in biological and medical applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7078, 2020.

ANEXO 1 – PRODUTO TÉCNICO

Manual -Top 10: plantas medicinais que podem auxiliar no tratamento do diabetes mellitus.



Top 10 plantas medicinais para o DM.pdf

ANEXO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO

Título: Efetividade e segurança da hortelã-pimenta como agente hipoglicemiante:
uma revisão integrativa.



Efetividade e segurança hortelã-pimenta.pdf

ANEXO 3 – COMPROVANTE DA SUBMISSÃO

Ciência & Saúde Coletiva - Manuscript ID CSC-2023-0159 ▾ Caixa de entrada ✕ 🖨️ 📧



Ciência & Saúde Coletiva <onbehalfof@manuscriptcentral.com>
para ariana.franco, mim, juliana.dias, valeria.botelho ▾

sáb., 4 de fev. 23:59 (há 12 dias) ☆ ↶ ⋮

05-Feb-2023

Dear Mrs. Miranda:

Your manuscript entitled "Efetividade e segurança da hortelã-pimenta como agente hipoglicemiante: uma revisão integrativa" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the *Ciência & Saúde Coletiva*.

Your manuscript ID is CSC-2023-0159.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>.