CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Edição V

CAPÍTULO 4

PEPTÍDEOS BIOATIVOS DE VENENOS E SECREÇÕES ANIMAIS: UMA REVISÃO DE SEUS EFEITOS SOBRE O DIABETES MELLITUS TIPO 2

Ana Victória da Silva Mendes[1]
José Otávio Carvalho Sena de Almeida[1]
Joyce Lopes Macedo[2]
Ana Karolinne da Silva Brito[3]
Mércia Maria Santos Figueiredo[4]
José Moreira Tavares Neto[5]
Natália de Assis Rocha[5]
José Vinicius de Sousa França[4]
Andressa Amorim dos Santos[1]
Maria Clara Rodrigues Silva[4]
Esmeralda Maria Lustosa Barros[3]
Angélica Gomes Coêlho[3]
Leonardo da Rocha Sousa[3]
Maria do Carmo de Carvalho e Martins[6]
Daniel Dias Rufino Arcanjo[7]

[1]Mestre em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Piauí
[2]Mestre em Alimentos e Nutrição – Universidade Federal do Piauí. Doutoranda em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)
[3]Doutor(a) em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)
[4]Farmacêutico(a) – Universidade Federal do Piauí
[5]Mestrando(a) em Farmacologia - Universidade Federal do Piauí
[6]Doutora em Ciências Biológicas – Universidade Federal de Pernambuco. Departamento de Biofísica e Fisiologia – Universidade Federal do Piauí
[7]Doutor em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Departamento de Biofísica e Fisiologia – Universidade Federal do Piauí

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Peptídeos Bioativos; Fontes Animais.

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/978-65-6029-214-7.4

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus *(*DM) é descrito como um conjunto heterogêneo de distúrbios no metabolismo da glicose, caracterizado por presença de hiperglicemia decorrente de defeito na ação e/ou secreção de insulina (SBD, 2020). O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a forma mais prevalente da doença, correspondendo a aproximadamente 90 a 95% dos casos notificados (ADA, 2020). Os dados da 10ª edição do Atlas da International Diabetes Federation (IDF), mostram que existem 537 milhões de adultos (1 a cada 10 indivíduos) com DM em todo o mundo, a previsão é que este número aumente para 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045 (IDF, 2021).

O tratamento convencional para DM2 inclui terapias não farmacológicas, envolvendo mudanças relacionadas ao estilo de vida, e farmacológicas, principalmente a utilização de medicamentos tais como os antidiabéticos orais de diferentes classes (HE *et al.,* 2019; WHO, 2021). No entanto, o uso do tratamento medicamentoso geralmente está associado ao aparecimento de reações adversas, fato que contribui para a descontinuação da terapia por parte dos pacientes (AL KURY *et al.*, 2021). Dessa forma, é importante a realização de pesquisas que busquem por novas opções terapêuticas com menos efeitos adversos ou que complementem a terapêutica já existente com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento pelos pacientes.

Dentro deste contexto, o Brasil é um país com uma enorme biodiversidade, essa riqueza biológica permite que diversas substâncias encontradas em animais e plantas nativas sejam biologicamente ativas e com enorme potencial para o desenvolvimento de produtos ou protótipos para novas moléculas terapêuticas (BARREIRO & BOLZANI, 2009). Como exemplo, destaca-se o "Sapinho pingo de ouro", cientificamente denominado *Brachycephalus ephippium* Spix, anfíbio que produz uma secreção cutânea, útil como mecanismo de proteção contra predadores da natureza, de onde é possível isolar peptídeos bioativos, como BPP-BrachyNH$_2$. Estudos prévios demonstraram que este peptídeo apresenta potencial elevado como uma substância vasorrelaxante com mecanismo de ação dependente da produção de óxido nítrico (NO), inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina-I (ECA), não produz toxicidade *in vitro* e *in vivo*, além de promover efeito hipoglicemiante (ARCANJO *et al.,* 2015; ARCANJO *et al.,* 2017a; ARCANJO *et al.*, 2017b).

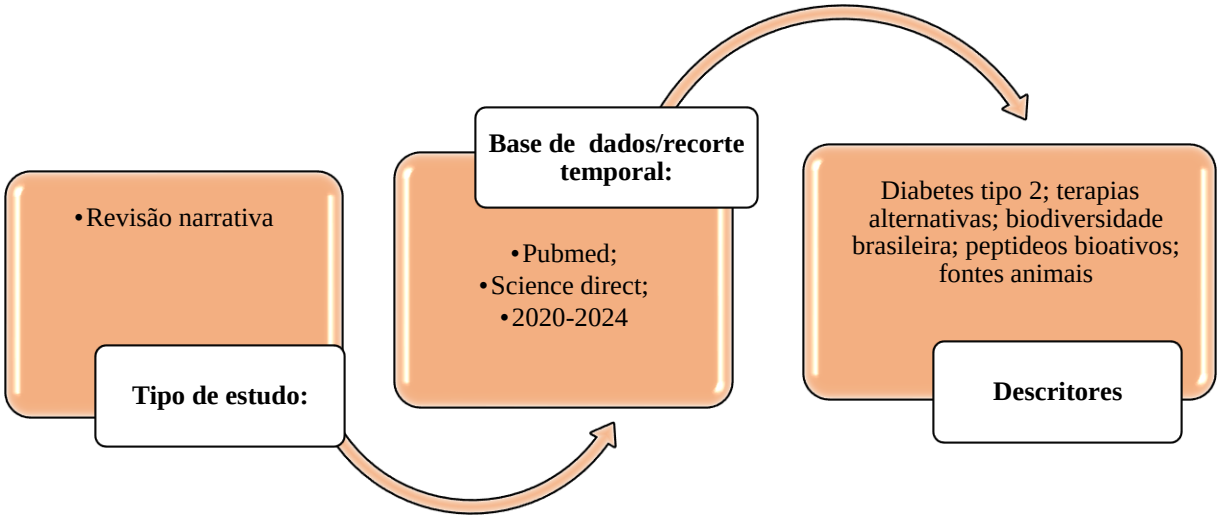
Estes achados reforçam o potencial desses compostos no desenvolvimento de terapias para o diabetes e complicações.

Diante do exposto, o estudo possui como objetivo prospectar as ações antidiabéticas de peptídeos bioativos de fontes animais no tratamento do DM2.

MÉTODO

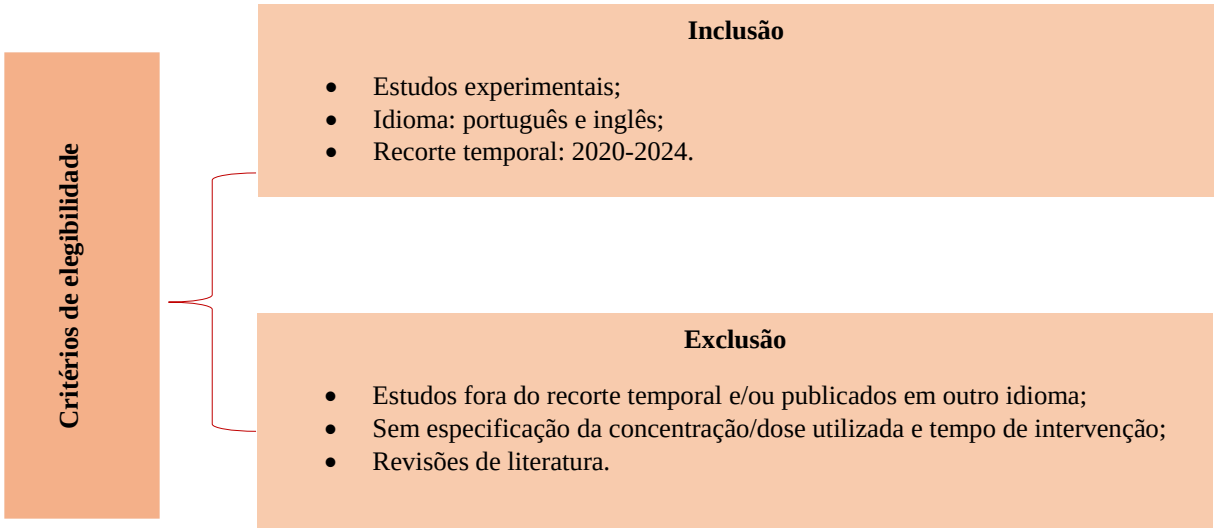
No que se refere ao percurso metodológico, o presente estudo configura-se como uma revisão narrativa da literatura. A pesquisa foi conduzida com base em artigos disponíveis online, com a finalidade de identificar as referências teóricas já publicadas e os conhecimentos prévios relacionados à temática em estudo. A busca e seleção dos estudos foram realizadas entre os meses de novembro e dezembro de 2024, utilizando as bases de dados PubMed e Science Direct. Foram considerados apenas artigos publicados nos últimos cinco anos (2020-2024), empregando os seguintes descritores: Diabetes tipo 2; terapias alternativas; biodiversidade brasileira; peptídeos bioativos e fontes animais (**Figura 4.1**).

Figura 4.1 Representação gráfica do percurso metodológico utilizado na pesquisa



Em relação aos critérios de elegibilidade foram incluídos estudos publicados no idioma português e inglês e dos últimos 5 anos (2020-2024), nas bases de dados anteriormente citadas. Foram excluídos artigos que não se enquadrassem no recorte temporal estabelecido, que não especificassem a concentração ou dose utilizada e o tempo de intervenção, revisões de literatura, estudos sem resumo disponível e publicações opinativas que não estivessem fundamentadas em pesquisa científica ou em uma coleta sistemática de dados (**Figura 4.2**).

Figura 4.2 Critérios de elegibilidade utilizados na construção da revisão de literatura



A análise dos dados foi conduzida com base na técnica temática de Minayo (2007), que compreende três etapas: Pré-análise, onde os dados são organizados e preparados para a exploração; exploração do material, na qual os dados são categorizados para identificar o núcleo central do texto; e tratamento dos resultados e interpretação, momento em que os achados são articulados ao referencial teórico, permitindo responder às questões da pesquisa. Seguindo

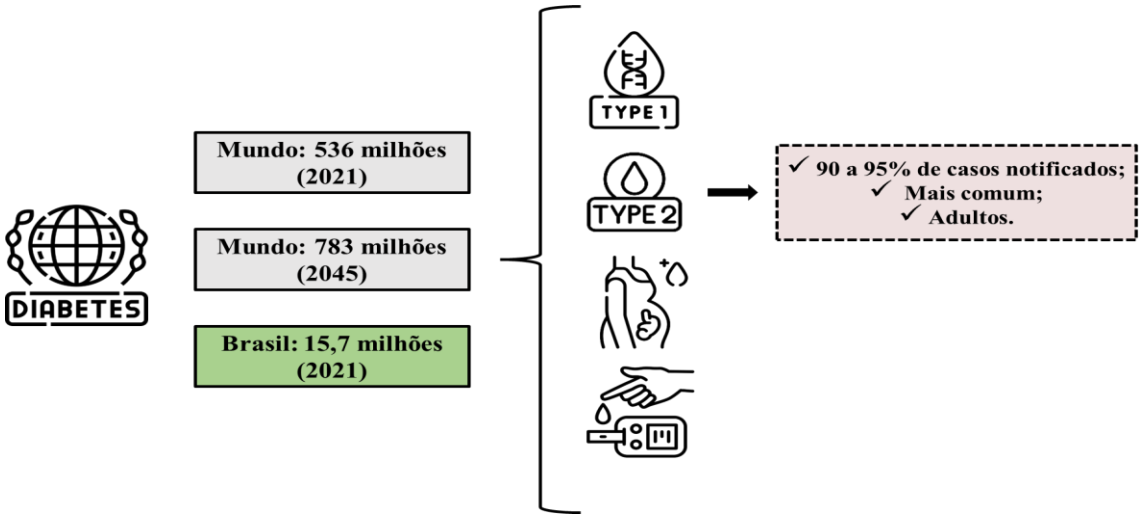
essa metodologia, realizou-se uma leitura inicial de todos os artigos, seguida da catalogação e codificação dos dados em núcleos temáticos. Por fim, os resultados foram analisados e interpretados, possibilitando a identificação das principais temáticas abordadas nas publicações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos gerais do diabetes mellitus

O diabetes mellitus, é descrito como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos e caracterizados por um quadro de hiperglicemia crônica, resultante da incapacidade do organismo em produzir insulina suficiente ou como consequência da resistência à insulina nos tecidos sensíveis. O DM consiste em uma das doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes no mundo, atingindo cerca de 536 milhões de pessoas em 2021, e com estimativa de 783 milhões de indivíduos em 2045. Nesse contexto, o Brasil encontra-se entre os 10 países com maior prevalência de diabetes mellitus mundialmente, com aproximadamente 15,7 milhões de pessoas acometidas pela doença (**Figura 4.3**) (IDF, 2021).

Figura 4.3 Classificação e epidemiologia do diabetes mellitus



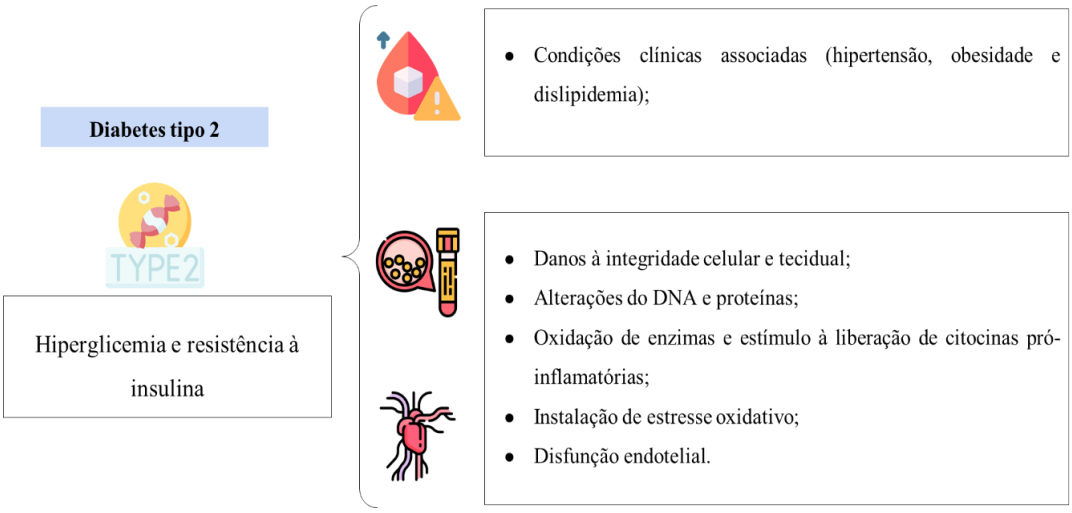
Segundo a American Diabetes Association - ADA (2021), o DM pode ser categorizado de acordo com sua etiologia em: DM1 - Ocasionado por um processo autoimune na qual o sistema imunológico ataca as próprias células beta pancreáticas produtoras de insulina, hormônio responsável por mediar a utilização de glicose nos tecidos alvos; DM2 - Relacionado principalmente com a incapacidade dos tecidos em responder totalmente à insulina (resistência à insulina), associada com a diminuição progressiva na secreção desse hormônio; DM relacionado com outras causas - Como induzidas por produtos químicos, doenças associadas ao pâncreas; e DM gestacional - Diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, resultante de desequilíbrio hormonal durante a gestação (OJO *et al.*, 2023).

Correspondendo a aproximadamente 90 a 95% de casos notificados, o DM2 é o tipo mais comum, afetando especialmente adultos. Contudo, em virtude de fatores como estilo de vida, tais como dieta inadequada e sedentarismo, além da obesidade e fatores genéticos, a incidência em crianças e jovens está aumentando gradativamente (LIMA *et al.*, 2022).

A hiperglicemia e resistência à insulina presentes no DM2, contribuem ainda para o au-

mento das concentrações séricas de triglicerídeos e colesterol total, e essas moléculas são susceptíveis ao ataque das espécies reativas de oxigênio (EROs), sofrendo dano oxidativo (COLAS *et al.*, 2010). O aumento da lipoperoxidação pode provocar danos à integridade celular e tecidual, causando alterações do DNA e proteínas, oxidação de enzimas e estímulo à liberação de citocinas pró-inflamatórias (NAZEM *et al.*, 2019), também contribuem para o surgimento da disfunção endotelial (**Figura 4.4**) (HOGG *et al.*, 1993; TSIHLIS *et al.*, 2011).

Figura 4.4 Complicações associadas ao diabetes mellitus tipo 2



O DM2 está ligado a uma resistência à ação da insulina, sendo a diminuição da produção deste hormônio uma complicação mais tardia da doença. Em geral os sinais e sintomas de descompensação do DM2 consistem em fadiga, ganho de peso, cicatrização retardada de feridas e infecções recidivantes. Este problema pode ocorrer em qualquer idade, mas é comumente diagnosticado em adultos com faixa etária superior a 30 anos de idade (DIAS *et al.*, 2018).

Em geral, o DM2 evolui de forma insidiosa e assintomática e, muitas vezes, seu diagnóstico acontece em função de complicações tardias da doença ao promover prejuízos na capacidade funcional, autonomia e qualidade de vida destes indivíduos, como insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira, doenças cardiovasculares, entre outras (FONSECA & ITO, 2015). Em função de sua incidência e prevalência, o DM representa um grande custo ao paciente e ao sistema de saúde, em que cerca de 12% dos gastos globais em saúde estão ligados ao DM (COSTA *et al.*, 2017).

Atualmente, para a detecção do DM pode ser utilizado alguns testes de diagnóstico, incluindo a glicemia de jejum; glicose plasmática pós-carga de 2 horas, após realização do teste oral de tolerância à glicose (TOTG); hemoglobina glicada (HbA1c); e uma glicemia aleatória na presença de sinais e sintomas de diabetes. Pessoas em jejum com valores de glicemia em jejum ≥126 mg/dL, glicose plasmática pós-carga de 2 h ≥200 mg/dL, HbA1c ≥6,5%; ou uma glicose sanguínea aleatória ≥200 mg /dL, na presença de sinais e/ou sintomas são considerados diabéticos (ADA, 2020). O diagnóstico correto e precoce possibilita a adoção de medidas terapêuticas que retardam o aparecimento de complicações crônicas, principalmente as cardiovasculares.

Terapia farmacológica para diabetes mellitus tipo 2

O principal objetivo no tratamento do DM2, consiste no controle glicêmico do paciente, buscando prevenir as complicações micro e macrovasculares ocasionadas pelos níveis, constantemente elevados de glicose sanguínea. Assim, a introdução da farmacoterapia com antidiabéticos orais geralmente é necessária, em associação ao tratamento não-farmacológico, principalmente medidas de estilo de vida (Dieta alimentar saudável, controle do peso, prática de atividades físicas, redução no consumo de álcool) (WHO, 2021).

Os medicamentos antidiabéticos orais comumente usados pertencem a diferentes classes, como das biguanidas, sulfonilureias, agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), tiazolidinediona (TZD), inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), inibidores do co-transportador sódio-glicose-2 (SGLT-2) e inibidores da α-glicosidase, além da utilização da insulinoterapia em algumas situações. A utilização em monoterapia ou em associação dessas classes de antidiabéticos baseia-se em características que dependem tanto do paciente (Idade, tolerância, condição física), do curso da doença e da eficácia/efeitos adversos do próprio medicamento (**Quadro 4.1**) (ZHU *et al.*, 2022).

Quadro 4.1 Classe farmacológica, mecanismo de ação e eventos adversos do tratamento utilizado no DM1

Classe farmacológica	Mecanismo de ação	Eventos adversos
Biguanidas	Aumentam a sensibilidade à insulina, reduzindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação periférica de glicose	Efeitos gastrintestinais, como náusea, diarreia, desconforto abdominal
Sulfonilureias	Estimulam as células β-pancreáticas a secretar insulina, por meio da ligação ao receptor de sulfonilureia (SUR-1)	Reações hematológicas (leucopenia, trombocitopenia e anemia hemolítica), cutâneas (rash, prurido, púrpura), pulmonares e gastrintestinais
Agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)	Mimetizam os efeitos do GLP-1, aumentando a secreção de insulina dependente da glicose	Eventos gastrintestinais, incluindo náuseas e vômitos
Tiazolidinediona (TZD)	Sensibilizadores de insulina que ativam o Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPAR-γ) expressos principalmente em adipócitos	Ganho de peso, retenção de fluidos, além de aumento de fraturas em mulheres
Inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4)	Inibem a enzima DPP-4 responsável pela degradação das incretinas GLP-1 e GIP (Polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose), melhorando a secreção de insulina e redução da secreção de glucagon	Eventos gastrintestinais, incluindo náuseas e vômitos
Inibidores do co-transportador sódio-glicose-2 (SGLT-2)	Atuam no túbulo contorcido proximal dos rins, inibindo a reabsorção da glicose, e consequentemente aumentando sua excreção (glicosúria)	Desenvolvimento de infecções urinárias por conta da glicosúria produzida, facilitando o crescimento de alguns microrganismos
Inibidores da α-glicosidase	Inibem de forma competitiva e reversível a α-glicosidase intestinal, reduzindo a absorção dos carboidratos	Efeitos gastrintestinais, como náusea, diarreia, desconforto abdominal

Assim, apesar do tratamento do DM2 possuir um amplo arsenal farmacoterapêutico, a diabetes e suas diversas complicações continuam a ser um problema mundial. Além disso, a maioria das classes farmacológicas sintéticas para a redução da hiperglicemia apresentam efeitos substanciais e requerem grandes investimentos, tanto para sua produção como para aquisição pelo paciente. Portanto, tem havido recentemente uma mudança de ímpeto, buscando em produtos naturais efeitos farmacológicos viáveis (AL KURY *et al.*, 2021).

Secreções e venenos animais e suas perspectivas farmacológicas

À medida que fármacos convencionais se tornam obsoletos para os mais diversos tipos de problemas de saúde, novos estudos farmacológicos são necessários para encontrar novas perspectivas de profilaxia e cura dos pacientes. Sendo assim, novos alvos farmacológicos chegam ao mercado com o intuito de assegurar a manutenção da saúde e proporcionar tratamento efetivo para doenças que ainda se encontram sem uma terapêutica adequada. Nesse contexto, entre janeiro de 1981 a setembro de 2020, 1881 novas entidades químicas foram aprovadas, sendo apenas 63 dessas novas destinadas ao tratamento da DM (NEWMAN & CRAGG, 2020).

Nesse arcabouço é possível ainda mencionar que os produtos de origem natural são promissores para o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias altamente eficazes através da bioatividade, sendo que 24 das 63 entidades químicas do período relatado (1981 - 2020) são de origem biológica, geralmente um peptídeo ou grandes proteínas, isolado de um organismo/linhagem celular ou produzido por meios biotecnológicos em um hospedeiro substituto (NEWMAN & CRAGG, 2020).

Uma fonte rica de peptídeos, proteínas, neurotransmissores e outros compostos são as secreções e venenos animais. Uma vez que são compostos por diferentes classes de moléculas e que estão relacionados com funções biológicas, muitas dessas moléculas apresentam atividades farmacológicas e desempenham papéis importantes em doenças humanas (HODGSON & ISBISTER, 2009). Tais moléculas podem servir como ferramentas de diagnóstico, moléculas experimentais para validar alvos terapêuticos postulados, bibliotecas de medicamentos, protótipos para a estruturação de medicamentos, cosméticos e agentes terapêuticos de fato.

Atualmente, entre as nove moléculas aprovadas à base de toxinas, uma molécula (ziconotida) é obtida de caracóis cônicos, duas de lagartos (exenatida e lixisenatida), duas de sanguessugas (bivalirudina e desirudina) e seis de cobras (tirofiban, eptifibatida, batroxobina e cobratida). A batroxobina e a cobratida são compostos nativos purificados de venenos de cobra, a desirudina é uma molécula recombinante e os demais fármacos são moléculas sintéticas. Uma das possíveis razões para a maioria dos medicamentos aprovados à base de toxinas serem derivados de venenos de cobra é a maior quantidade de veneno produzido em comparação com pequenos animais (escorpiões, aranhas e caracóis) (BORDON *et al.*, 2020).

Dentre as mais relevantes classes de peptídeos bioativos obtidos de secreções e venenos animais estão os peptídeos potenciadores da bradicinina (BPPs), que pertencem à família dos oligopeptídeos ricos em prolina (PROs). Estruturalmente são ricos em piroglutamil (Pyr)/prolina no terminal N e C e possuem atividade inibitória da enzima conversora de angiotensina I (ECA) e reduzem a pressão arterial em animais. Não surpreendentemente, o primeiro medicamento à base de toxina animal

aprovado para o uso humano foi o captopril em 1981, desenvolvido com base no fator potencializador da bradicinina (BPF) presente no veneno da serpente *Bothrops jararaca* (CAMARGO *et al.*, 2012; MORAIS *et al.*, 2013). O peptídeo nativo encontrado no veneno era altamente custoso para ser sintetizado e impossibilitado de ser administrado por via oral, no entanto, através da diminuição do tamanho da molécula original e pela adição de um grupo succinil a um resíduo de prolina foi possível contornar esse problema (BORDON *et al.*, 2020).

Logo, devido a problemas para obtenção e desenvolvimento de medicamentos à base de toxinas, principalmente envolvendo seletividade, mecanismo de ação, formulação, estabilidade, custo de produção, dificuldade em atravessar barreiras essenciais no organismo e ligação extensa a outros alvos não terapêuticos, novas perspectivas devem ser investigadas. Com base nesse cenário, outros animais exóticos são investigados, como é o caso do lagarto venenoso *Heloderma suspectum* (monstro-de-Gila) no qual teve a exenatida isolada das suas secreções orais. A exenatida é um peptídeo de 39 aminoácidos, estruturalmente semelhante ao peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e tem sido usada como adjuvante no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Apresenta uma combinação de ações: Estimulação da insulina e supressão da secreção de glucagon que resultam no controle da glicemia, além de redução do peso corporal e dos fatores de risco cardiovasculares (MISHRA & TIWARI, 2011; BORDON *et al.*, 2020).

Peptídeos bioativos e diabetes mellitus tipo 2

Peptídeos bioativos de fontes animais possuem ampla gama de propriedades farmacológicas, apresentando atividades inibitórias sobre o crescimento de microrganismos patogênicos, propriedades imunomoduladoras benéficas envolvendo estimulação de citocinas anti-inflamatórias e supressão de citocinas pró-inflamatórias, propriedades quimioatraentes antioxidantes, além de citotoxicidade seletiva para células tumorais. Sendo assim, essa ampla variedade de aplicações terapêuticas, motivaram estudos acerca da atividade moduladora sobre a estimulação de liberação de insulina *in vitro* e *in vivo*, além do potencial para servirem como base para incretinas no desenvolvimento de possíveis medicamentos voltados para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (CONLON *et al.*, 2018). No **Quadro 4.2** são evidenciados peptídeos extraídos de diferentes espécies animais que atuam na regulação da glicemia por meio de diferentes mecanismos, o que sugere um potencial terapêutico relevante para o controle da doença.

Quadro 4.2 Síntese dos estudos selecionados sobre os efeitos de peptídeos bioativos de fontes animais em parâmetros relacionados ao diabetes tipo 2

Autores/ano	Peptídeo e origem	Intervenção	Principais desfechos	Mecanismo de ação
Joubert *et al.*, 2020	Exenatida. Monstro-de-Gila (*Heloderma suspectum*)	- Camundongos C57BL/6 machos -5 µg duas vezes ao dia por um mês e 10 µg duas vezes ao dia por cinco meses -Via subcutânea	↓ hemoglobina glicada, glicemia pós-prandial, peso e índice de massa corporal	Agonismo do receptor de GLP-1

Coulter-Parkhill *et al.*, 2023	Jingzhaotoxina IX; Jingzhaotoxina XI. Tarantula chinesa (*Chilobrachys jingzhao*)	- Camundongos C57BL/6 machos - 25 nmol/kg duas vezes ao dia por 28 dias - Via intraperitoneal	↑ secreção de insulina	Ação insulinotrópica mediada por envolvimento de canais K_{ATP}.
Taylor *et al.*, 2023	Exenatida Monstro-de-Gila (*Heloderma suspectum*)	- Camundongos C57BL/6 machos - Administração única de 5 µg - Via subcutânea	↑ Secreção de insulina	Agonismo do receptor de GLP-1
Guo *et al.*, 2024	ILP-Ap04 Anemona marinha (*Exaiptasia diaphana*)	- Modelo de diabetes em Zebrafish - Administração única de 65 ng/g - Via intraperitoneal	↓ glicemia capilar	Agonismo do receptor de insulina

Um dos peptídeos mais estudados é a exenatida, derivada do veneno do Monstro-de-Gila (*Heloderma suspectum*). Em um estudo realizado por Joubert *et al.* (2020), camundongos C57BL/6 machos receberam doses subcutâneas de 5 µg duas vezes ao dia por um mês e 10 µg duas vezes ao dia por cinco meses. Os resultados demonstraram redução significativa da hemoglobina glicada, glicemia pós-prandial, do peso e índice de massa corporal. Esses efeitos são atribuídos ao agonismo do receptor de GLP-1, um mecanismo já bem estabelecido em terapias baseadas em incretinas. Resultados semelhantes foram observados por Taylor *et al.* (2023), que administraram uma única dose subcutânea de 5 µg de exenatida em camundongos C57BL/6, levando a um aumento da secreção de insulina, confirmando sua ação insulinotrópica mediada pelo GLP-1.

Outra abordagem promissora envolve peptídeos extraídos da tarântula chinesa (*Chilobrachys jingzhao*), como a Jingzhaotoxina IX e XI. No estudo conduzido por Coulter-Parkhill *et al.* (2023), um modelo de diabetes em camundongos C57BL/6J foi tratado com 25 nmol/kg do peptídeo, administrado por via intraperitoneal duas vezes ao dia durante 28 dias. Os resultados mostraram um aumento significativo na secreção de insulina *in vitro*, sendo o efeito atribuído ao envolvimento de canais K_{ATP}, um mecanismo essencial para a regulação da liberação de insulina pelas células beta pancreáticas.

Em uma outra abordagem, Guo *et al.* (2024) investigaram os efeitos do peptídeo ILP-Ap04, derivado da anêmona-do-mar (*Exaiptasia diaphana*), utilizando um modelo de diabetes em zebrafish. A administração de uma única dose intraperitoneal de 65 ng/g resultou em uma redução significativa da glicemia capilar, efeito associado ao agonismo do receptor de insulina. Esses estudos evidenciam o potencial terapêutico dos peptídeos bioativos de origem animal no tratamento do diabetes, explorando diferentes mecanismos de ação para melhorar o controle glicêmico. A descoberta e a caracterização desses compostos podem contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas mais eficazes e diversificadas para o manejo da doença.

CONCLUSÃO

Os achados observados neste estudo reforçam o grande potencial dos peptídeos bioativos extraídos de secreções e venenos de animais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas no tratamento do diabetes mellitus e suas complicações. A diversidade de mecanismos de ação observados, incluindo o agonismo do receptor de GLP-1, a modulação de canais

K_{ATP} e o agonismo do receptor de insulina, destaca a versatilidade desses compostos no controle glicêmico. No entanto, ainda se faz necessária a realização de novas pesquisas para aprofundar o entendimento sobre seus mecanismos de ação, bem como para avaliar sua qualidade, segurança e eficácia terapêutica. Estudos adicionais poderão fornecer evidências mais robustas que viabilizem a translação desses achados para ensaios clínicos, possibilitando o desenvolvimento de alternativas terapêuticas eficazes, seja como tratamento padrão ou como opção complementar no manejo do diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-WAHAB, Y.H.A. *et al.* A peptide of the phylloseptin family from the skin of the frog *Hylomantis lemur* (Phyllomedusinae) with potent *in vitro* and *in vivo* insulin-releasing activity. Peptides, v. 29, n. 12, p. 2136-2143, 2008.

AL KURY, L.T. *et al. In vitro* and *in vivo* antidiabetic potential of monoterpenoids: An up-date. Molecules, v. 27, n. 1, p. 182, 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 1. Standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care, v. 43, n. 1, p. 7-13, 2020.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care, v. 44, p. 15-33, 2021.

ARCANJO, D.D.R. *et al.* A novel vasoactive proline-rich oligopeptide from the skin secretion of the frog *Brachycephalus ephippium.* PLoS One, v. 10, n. 12, p. e0145071, 2015.

ARCANJO, D.D.R. *et al. In silico, in vitro* and *in vivo* toxicological assessment of BPP-BrachyNH$_2$, a vasoactive proline-rich oligopeptide from *Brachycephalus ephippium*. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, v. 23, n. 3, p. 323-331, 2017a.

ARCANJO, D.D.R. *et al.* Structure-function studies of BPP-BrachyNH$_2$ and synthetic analogues thereof with angiotensin I-converting enzyme. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 139, p. 401-411, 2017b.

AVOGARO, A. *et al*. Endothelial dysfunction in diabetes: The role of reparatory mechanisms. Diabetes Care, v. 34, n. 2, 2011.

AVOGARO, A. & FADINI, G.P. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. International Journal of Cardiology, v. 291, p. 29-35, 2019.

BAHIA, L. *et al.* Endotélio e aterosclerose. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 26-32, 2004.

BARREIRO, E.J. & BOLZANI, V.S. Biodiversidade: Fonte potencial para a descoberta de fármacos. Química Nova, v. 32, p. 679-688, 2009.

BENEDETTI, G. *et al*. *Bothrops jararaca* peptide with anti-hypertensive action normalizes endothelium dysfunction involved in physiopathology of preeclampsia. PLoS One, v. 6, n. 8, p. e23680, 2011.

BHATTI, J.S. *et al*. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. Free Radical Biology and Medicine, v. 184, p. 114-134, 2022.

BORDON, K.C.F. *et al.* From animal poisons and venoms to medicines: Achievements, challenges and perspectives in drug discovery. Frontiers in Pharmacology, v. 11, p. 1132, 2020.

BRANDÃO, A.F. & PINGE, M.C.M. Alteração do óxido nítrico na função cardiovascular pelo treinamento físico. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 28, n. 1, p. 53-68, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes mellitus. Cadernos de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

CAMARGO, A.C.M. *et al.* Bradykinin-potentiating peptides: Beyond captopril. Toxicon, v. 59, n. 4, p. 516-523, 2012.

CAPUANO, A. *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy–focus on alogliptin. Drug Design, Development and Therapy, p. 989-1001, 2013.

CARVALHO, D. *et al*. Agonistas dos receptores do GLP-1 no tratamento da diabetes tipo 2. Revista Portuguesa de Diabetes, v. 11, n. 4, p. 154-166, 2016.

CHEN, Y. *et al.* Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 analogue accelerates healing of chronic gastric ulcer in diabetic rats. PLoS One, v. 12, n. 11, p. e0187434, 2017.

COLAS, R. *et al*. Increased lipid peroxidation in LDL from type-2 diabetic patients. Lipids, v. 45, p. 723-731, 2010.

CONLON, J.M. *et al.* Peptides from frog skin with potential for development into agents for Type 2 diabetes therapy. Peptides, v. 100, p. 275-281, 2018.

COSTA, A.F. *et al.* Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 33, 2017.

COULTER-PARKHILL, V.A. *et al.* Peptides originally derived from *Chilobrachys jingzhao* tarantula venom possess beneficial effects on pancreatic beta cell health and function. European Journal of Pharmacology, v. 954, p. 175855, 2023. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175855.

CREAGER, M.A. *et al*. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation, v. 108, n. 12, p. 1527-1532, 2003.

DHANANJAYAN, R. *et al*. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Indian Journal of Clinical Biochemistry, v. 31, p. 372-379, 2016.

DJORDJEVIC, V.B. Free radicals in cell biology. International Review of Cytology, v. 237, n. 237, p. 57-89, 2004.

DOMINGUETI, C.P. *et al.* Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. Journal of Diabetes and its Complications, v. 30, n. 4, p. 738-745, 2016.

EL-AAL, A.A. *et al.* The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 12, n. 4, p. 483-489, 2018.

EXTON, J.H. Mechanisms involved in alpha-adrenergic phenomena. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, v. 248, n. 6, p. E633-E647, 1985.

FEINGOLD, K.R. *et al*. Oral and injectable (non-insulin) pharmacological agents for type 2 diabetes. Endotext. South Dartmouth (MA), 2020.

FIORENTINO, T.V. *et al.* Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. Current Pharmaceutical Design, v. 19, n. 32, p. 5695-5703, 2013.

FONSECA, R.A.C. & ITO, M.K. Educação alimentar e nutricional em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2: Uma revisão temática. 2015. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Nutrição) – Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

FREITAS, R.M. *et al.* Oxidative stress in the hippocampus after pilocarpine-induced status epilepticus in Wistar rats. The FEBS Journal, v. 272, n. 6, p. 1307-1312, 2005.

GIACCO, F. & BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. Circulation Research, v. 107, n. 9, p. 1058-1070, 2010.

GOMES, H.G. *et al.* Níveis de conhecimento de pacientes diabéticos sobre a diabetes mellitus tipo 2. Revista Interdisciplinar, v. 11, n. 3, p. 14-21, 2018.

GUO, Q. *et al*. Synthesis and hypoglycemic effect of insulin from the venom of *Exaiptasia diaphana*. Marine Drugs, v. 22, n. 3, p. 111, 2024. doi: 10.3390/md22030111.

HAINES, R.J. *et al.* Protein Kinase Cα phosphorylates a novel argininosuccinate synthase site at serine 328 during calcium-dependent stimulation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. Journal of Biological Chemistry, v. 287, n. 31, p. 26168-26176, 2012.

HE, J.-H. *et al.* Progress in the discovery of naturally occurring anti-diabetic drugs and in the identification of their molecular targets. Fitoterapia, v. 134, p. 270-289, 2019.

HEDRINGTON, M.S. & DAVIS, S.N. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Expert Opinion on Pharmacotherapy, v. 20, n. 18, p. 2229-2235, 2019.

HODGSON, W.C. & ISBISTER, G.K. The application of toxins and venoms to cardiovascular drug discovery. Current Opinion in Pharmacology, v. 9, n. 2, p. 173-176, 2009.

HOGG, N. *et al*. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide: Potential role in atherogenesis. FEBS Letters, v. 334, n. 2, p. 170-174, 1993.

HSUEH, W.A. & QUIÑONES, M.J. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. The American Journal of Cardiology, v. 92, n. 4, p. 10-17, 2003.

IANZER, D. *et al*. BPP-5a produces a potent and long-lasting NO-dependent antihypertensive effect. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, v. 5, n. 6, p. 281-295, 2011.

IGNARRO, L.J. *et al*. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 84, n. 24, p. 9265-9269, 1987.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 9. ed. Belgium: International Diabetes Federation, 2019.

JAKUS, V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. Bratislavske Lekarske Listy, v. 101, n. 10, p. 541-551, 2004.

JIN, B. *et al*. Apigenin protects endothelium-dependent relaxation of rat aorta against oxidative stress. European Journal of Pharmacology, v. 616, n. 1-3, p. 200-205, 2009.

KARUNAKARAN, U. & PARK, K.-G. A systematic review of oxidative stress and safety of antioxidants in diabetes: Focus on islets and their defense. Diabetes & Metabolism Journal, v. 37, n. 2, p. 106-112, 2013.

KAWASHIMA, S. The two faces of endothelial nitric oxide synthase in the pathophysiology of atherosclerosis. Endothelium, v. 11, n. 2, p. 99-107, 2004.

KINI, R.M. & KOH, C.Y. Snake venom three-finger toxins and their potential in drug development targeting cardiovascular diseases. Biochemical Pharmacology, v. 181, p. 114105, 2020.

KORDIĆ-BOJINOVIĆ, J. *et al*. Effect of indometacin pretreatment on protamine sulfate-mediated relaxation of the isolated rat uterus: The role of the antioxidative defense system. Pharmacological Reports, v. 63, n. 4, p. 1019-1028, 2011.

KUMAWAT, M. *et al*. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus patients with and without nephropathy. North American Journal of Medical Sciences, v. 5, n. 3, p. 213, 2013.

KYZNETSOVA, M.Y. *et al*. Effect of aqueous extract from *Phaseolus vulgaris* pods on lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity in the liver and kidney of diabetic rats. Journal of Applied Pharmaceutical Science, v. 5, n. 5, p. 001-006, 2015.

LERCO, M.M. *et al.* 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.

LUCCIA, N. Doença vascular e diabetes. Jornal Vascular Brasileiro, v. 2, n. 1, p. 49-60, 2020.

LIMA, J.E.B.F. *et al.* Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, v. 874, p. 503437, 2022.

LIMA, L.M. *et al*. Correlação entre os níveis plasmáticos de apolipoproteínas AI e B e o perfil lipídico em indivíduos com e sem diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 41, p. 411-417, 2005.

LISSI, C.B. & ZANETTI, M.O.B. Opções farmacoterapêuticas para o manejo do Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisão da literatura. Research, Society and Development, v. 12, n. 3, p. e15112340605-e15112340605, 2023.

MA, Y.-D. *et al.* Pyrogallol abates VSMC migration via modulation of Caveolin-1, matrix metalloproteinase and intima hyperplasia in carotid ligation mouse. Environmental Toxicology and Pharmacology, v. 48, p. 63-75, 2016.

MAHAN, L.K. *et al.* Krause's food, nutrition, & diet therapy. Philadelphia: Saunders, 2004.

MARTINS, M.C.C.do *et al.* Biological indicators of oxidative stress [malondialdehyde, catalase, glutathione peroxidase, and superoxide dismutase] and their application in nutrition. Biomarkers in Nutrition. Cham: Springer International Publishing, p. 1-25, 2022.

MATOUGH, F.A. *et al.* The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. Sultan Qaboos University Medical Journal, v. 12, n. 1, p. 5, 2012.

MINNEMAN, K.P. Alpha 1-adrenergic receptor subtypes, inositol phosphates, and sources of cell Ca^{2+}. Pharmacological Reviews, v. 40, n. 2, p. 87-119, 1988.

MISHRA, B.B. & TIWARI, V.K. Natural products: An evolving role in future drug discovery. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 46, n. 10, p. 4769-4807, 2011.

MOHAMMAD, B.D. *et al*. Heterocyclic compounds as dipeptidyl peptidase-IV inhibitors with special emphasis on oxadiazoles as potent anti-diabetic agents. Molecules, v. 27, n. 18, p. 6001, 2022.

MONCADA, S. & VANE, J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandins endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin. Pharmacological Reviews, v. 30, p. 293-331, 1978.

MORAIS, K.L.P. *et al*. Proline rich-oligopeptides: diverse mechanisms for antihypertensive action. Peptides, v. 48, p. 124-133, 2013.

MUSALE, V. *et al.* Beneficial actions of the [A14K] analog of the frog skin peptide PGLa-AM1 in mice with obesity and degenerative diabetes: A mechanistic study. Peptides, v. 136, p. 170472, 2021.

NAZEM, M.R. *et al.* Effects of zinc supplementation on superoxide dismutase activity and gene expression, and metabolic parameters in overweight type 2 diabetes patients: a randomized, double-blind, controlled trial. Clinical Biochemistry, v. 69, p. 15-20, 2019.

NEWMAN, D.J. & CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. Journal of Natural Products, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

NUNES, A.D.C. *et al.* BJ-PRO-7A and BJ-PRO-10C induce vasodilatation and inotropic effects in normotensive and hypertensive rats: Role of nitric oxide and muscarinic receptors. Peptides, v. 110, p. 1-9, 2018.

ODEGAARD, A.O. *et al*. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology, v. 15, p. 1-12, 2016.

OJO, O.O. *et al*. Tigerinin-1R: A potent, non-toxic insulin-releasing peptide isolated from the skin of the Asian frog, *Hoplobatrachus rugulosus*. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 13, n. 12, p. 1114-1122, 2011.

OJO, O.A. *et al.* Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. Medicine in Novel Technology and Devices, p. 100247, 2023.

OJO, O.O. *et al.* Beneficial effects of tigerinin-1R on glucose homeostasis and beta cell function in mice with diet-induced obesity-diabetes. Biochimie, v. 109, p. 18-26, 2015.

OLIVEIRA, A.A. *et al.* Increased eHSP70-to-iHSP70 ratio disrupts vascular responses to calcium and activates the TLR4-MD2 complex in type 1 diabetes. Life Sciences, v. 310, p. 121079, 2022.

PETERMANN, X.B. *et al.* Epidemiologia e cuidado à diabetes mellitus praticado na atenção primária à saúde: Uma revisão narrativa. Saúde, p. 49-56, 2015.

RASHID, I. *et al*. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-risk atherosclerotic plaque. European Heart Journal, v. 39, n. 35, p. 3301-3310, 2018.

ROMAN, R.M. *et al.* Mieloperoxidase e doença arterial coronariana: Da pesquisa à prática clínica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 91, p. e12-e19, 2008.

SARTORELLI, D.S. *et al.* Intervenção nutricional e prevenção primária do diabetes mellitus tipo 2: Uma revisão sistemática. Cadernos de Saúde Pública, v. 22, p. 7-18, 2006.

SCHULZ, R. & TRIGGLE, C.R. Role of NO in vascular smooth muscle and cardiac muscle function. Trends in Pharmacological Sciences, v. 15, p. 255-259, 1994.

SI, Y. *et al*. Changes of BKCA current and vascular reactivity in vascular smooth muscle of thoracic aorta and mesenteric artery in type 2 diabetic rats. Die Pharmazie – An International Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 77, n. 1, p. 21-26, 2022.

SINGH, A. *et al.* Recent developments in synthetic α-glucosidase inhibitors: a comprehensive review with structural and molecular insight. Journal of Molecular Structure, v. 1281, p. 135115, 2023.

SKOVSØ, S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. Journal of Diabetes Investigation, v. 5, n. 4, p. 349-358, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: AC Farmacêutica, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM). Números do Diabetes no Mundo. 2021. Disponível em: https://www.endocrino.org.br/numeros-do-diabetes-no-mundo/. Acesso em: 15 fev. 2024.

SOUZA, V.P. *et al.* Vasopressores em bloqueios do neuroeixo para cesariana. Revista Médica de Minas Gerais, v. 19, n. 4, p. 13-20, 2009.

STEEN, O. & GOLDENBERG, R.M. The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Canadian Journal of Diabetes, v. 41, n. 5, p. 517-523, 2017.

SURESH, V. & REDDY, A. Dysregulation of nitric oxide synthases during early and late pathophysiological conditions of diabetes mellitus leads to amassing of microvascular impediment. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, v. 20, p. 989-1002, 2021.

TAKEDA, Y. *et al*. Endothelial dysfunction in diabetes. Biomedicines, v. 8, n. 7, p. 182, 2020.

TAN, K.C.B. *et al*. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 87, n. 2, p. 563-568, 2002.

TESSARI, P. *et al.* Nitric oxide synthesis is reduced in subjects with type 2 diabetes and nephropathy. Diabetes, v. 59, n. 9, p. 2152-2159, 2010.

TSIHLIS, N.D. *et al.* Nitric oxide inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia by increasing the ubiquitination and degradation of UbcH10. Cell Biochemistry and Biophysics, v. 60, p. 89-97, 2011.

VASU, S. *et al.* Anti-diabetic actions of esculentin-2CHa (1–30) and its stable analogues in a diet-induced model of obesity-diabetes. Amino Acids, v. 49, p. 1705-1717, 2017.

VIOLLET, B. & FORETZ, M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. Annales d'Endocrinologie. Elsevier Masson, p. 123-129, 2013.

WAJCHENBERG, B.L. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, p. 514-519, 2002.

WAN, P. *et al.* Antidiabetic effects of protein hydrolysates from *Trachinotus ovatus* and identification and screening of peptides with α-amylase and DPP-IV inhibitory activities. Current Research in Food Science, v. 6, p. 100446, 2023.

WANG, D.M. *et al*. Sex differences in the association between symptoms and superoxide dismutase in patients with never-treated first-episode schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry, v. 22, n. 5, p. 325-334, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). 2021. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331710/WHO-UCN-NCD-20.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 12 set. 2023.

XIE, C. *et al*. Novel amphibian-derived antioxidant peptide protects skin against ultraviolet irradiation damage. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, v. 224, p. 112327, 2021.

YUAN, T. *et al.* New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. Redox Biology, v. 20, p. 247-260, 2019.

ZHU, S. *et al.* Drug repositioning in drug discovery of T2DM and repositioning potential of antidiabetic agents. Computational and Structural Biotechnology Journal, v. 20, p. 2839-2847, 2022.