

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E POTENCIAL DA BERGENINA NA NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Recebido em: 27/02/2025

Aceito em: 03/09/2025

DOI: 10.25110/arqsaude.v30i2.2026-11971



Fabiano Sousa Barbosa ¹
Micael Davi Lima de Oliveira ²
Emersom Silva Lima ³

RESUMO: A neuropatia diabética periférica (NDP) é uma complicação do diabetes mellitus caracterizada por dor, alteração da sensibilidade e, em casos graves, perda funcional. Este estudo revisou a literatura para avaliar avanços recentes na terapia e o potencial terapêutico da bergenina na NDP. A busca em cinco bases de dados (2014-2024) identificou 303 artigos, dos quais 43 foram incluídos após triagem rigorosa. Os estudos analisados foram categorizados em diabetes (n=14), neuropatia periférica (n=11) e ambos (n=18). A bergenina, um composto bioativo de plantas como *Bergenia ciliata*, demonstrou propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Ensaios pré-clínicos indicaram que reduz o estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6), protegendo os nervos periféricos. Estudos clínicos mostraram melhora moderada na dor neuropática e sensibilidade tátil, mas há necessidade de mais pesquisas para validar seu impacto. Os desafios incluem falta de padronização nos métodos de avaliação da eficácia, pequenas amostras em ensaios clínicos e variações na dosagem. A ausência de consenso sobre os mecanismos de ação também exige investigações adicionais sobre vias moleculares, como P2Y e P2X. Conclui-se que a bergenina tem potencial terapêutico para a NDP, mas estudos translacionais e ensaios clínicos mais robustos são essenciais para confirmar sua eficácia. Pesquisas futuras devem focar por exemplo na síntese de derivados com maior biodisponibilidade e em abordagens integradas que combinem tratamento farmacológico, controle glicêmico e mudanças no estilo de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus; Neuropatia Diabética Periférica; Bergenina.

¹ Doutorando em Inovação Farmacêutica UFAM, Laboratório de Atividade Biológica Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UFAM.

E-mail: fabianososa05@gmail.com, ORCID: [0009-0005-1859-0744](https://orcid.org/0009-0005-1859-0744)

² Graduando em Farmácia – UFAM, Laboratório de Atividade Biológica Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UFAM.

E-mail: micael.oliveira@ufam.edu.br, ORCID: [0000-0002-1832-0542](https://orcid.org/0000-0002-1832-0542)

³ Pesquisador em produtividade 1D do CNPq. Laboratório de Atividade Biológica Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UFAM.

E-mail: eslima@ufam.edu.br, ORCID: [0000-0002-9367-2812](https://orcid.org/0000-0002-9367-2812)

THERAPEUTIC PERSPECTIVES AND POTENTIAL OF BERGENIN IN PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY: AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: Peripheral diabetic neuropathy (PDN) is a debilitating complication of diabetes mellitus, characterized by pain, sensory impairment, and, in severe cases, functional loss. This study conducted a comprehensive literature review to assess the therapeutic potential of bergenin and its derivatives in PDN. A systematic search across five databases (2014–2024) identified 303 articles, of which 43 met the eligibility criteria following a rigorous screening process. The selected studies were classified into three categories: diabetes (n=14), peripheral neuropathy (n=11), and both conditions concurrently (n=18). Bergenin, a bioactive compound derived from plants such as *Bergenia ciliata*, has demonstrated antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective properties. Preclinical studies suggest that bergenin mitigates oxidative stress and downregulates pro-inflammatory cytokines, including TNF- α and IL-6, thereby preserving peripheral nerve integrity. Clinical studies have reported moderate efficacy in alleviating neuropathic pain and improving tactile sensitivity; however, further research is required to substantiate these findings. The primary challenges include the lack of standardized efficacy assessment protocols, small sample sizes in clinical trials, and variability in dosage regimens. Additionally, the mechanisms underlying bergenin's pharmacological effects remain incompletely elucidated, necessitating further investigation into molecular pathways such as P2Y and P2X receptor modulation. In conclusion, bergenin exhibits significant therapeutic potential for PDN, yet robust translational research and large-scale clinical trials are crucial to validate its efficacy. Future studies should prioritize the development of bergenin derivatives with enhanced bioavailability and explore integrative approaches combining pharmacological therapy, glycemic control, and lifestyle modifications.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; Peripheral diabetic neuropathy; Bergenin.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS Y POTENCIAL DE LA BERGENINA EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA DIABÉTICA: UNA REVISIÓN INTEGRADORA DE LA LITERATURA

RESUMEN: La neuropatía periférica diabética (NPD) es una complicación de la diabetes mellitus caracterizada por dolor, alteración de la sensibilidad y, en casos graves, pérdida funcional. Este estudio revisó la literatura para evaluar los avances recientes en la terapia y el potencial terapéutico de la bergenina en la DPN. La búsqueda en cinco bases de datos (2014-2024) identificó 303 artículos, de los cuales 43 fueron incluidos después de una selección rigurosa. Los estudios analizados se categorizaron en diabetes (n=14), neuropatía periférica (n=11) y ambas (n=18). La bergenina, un compuesto bioactivo de plantas como *Bergenia ciliata*, ha demostrado tener propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. Los ensayos preclínicos han indicado que reduce el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6), protegiendo los nervios periféricos. Los estudios clínicos han demostrado una mejora moderada del dolor neuropático y la sensibilidad táctil, pero se necesita más investigación para validar su impacto. Los desafíos incluyen la falta de estandarización en los métodos para evaluar la eficacia, tamaños de muestra pequeños en los ensayos clínicos y variaciones en las dosis. La falta de consenso sobre los mecanismos de acción también requiere más

investigaciones sobre las vías moleculares, como P2Y y P2X. Se concluye que la bergenia tiene potencial terapéutico para la DPN, pero son esenciales estudios traslacionales y ensayos clínicos más sólidos para confirmar su eficacia. Las investigaciones futuras deberían centrarse, por ejemplo, en la síntesis de derivados con mayor biodisponibilidad y en enfoques integrados que combinen el tratamiento farmacológico, el control de la glucemia y los cambios en el estilo de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus; Neuropatía Periférica Diabética; Bergenina.

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) causam cerca de 70% das mortes globais, sendo um dos maiores desafios de saúde pública (American Diabetes Association, 2022). Entre as principais estão doenças cardiovasculares, cânceres, doenças respiratórias crônicas e diabetes mellitus (DM) (Nefs *et al.*, 2019). Com grande impacto na qualidade de vida e nos custos econômicos, essas condições sobrecarregam os sistemas de saúde, especialmente em países em desenvolvimento (International Diabetes Federation, 2021). No Brasil, as DCNTs respondem por 78,4% das mortes, com o diabetes como uma das principais causas de morbidade e mortalidade (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2021).

O DM, uma das DCNTs mais prevalentes, afeta 537 milhões de adultos globalmente, com projeção de 643 milhões até 2030 (International Diabetes Federation, 2021). Desde 1980, os casos quadruplicaram, passando de 108 milhões para 463 milhões em 2019 (International Diabetes Federation, 2019). O Brasil ocupa o 3º lugar em diabéticos não diagnosticados e o 5º em idosos diabéticos, totalizando 4,9 milhões de pessoas, com expectativa de triplicar até 2045 (Martins *et al.*, 2021; Ratan *et al.*, 2024). A Sociedade Brasileira de Diabetes (2021) estima 16,8 milhões de diabéticos no Brasil, refletindo um aumento significativo na última década. O cenário é preocupante pelas altas taxas de complicações, debilidades clínicas e impacto econômico nos sistemas de saúde (American Diabetes Association, 2022).

O DM, apesar de comum, é uma condição potencialmente devastadora e um grande desafio de saúde pública no século XXI (Almeida *et al.*, 2019). Suas complicações incluem doenças macrovasculares, como coronariopatia, AVC e doença arterial periférica, além de microvasculares, como nefropatia, retinopatia e neuropatia periférica (Tomic; Shaw; Magliano, 2022).

As complicações do DM, como doenças cardiovasculares, insuficiência renal e neuropatia, comprometem significativamente a qualidade de vida dos portadores

(American Diabetes Association, 2022). O controle glicêmico inadequado é um fator determinante na progressão dessas condições (Ratan *et al.*, 2024). A retinopatia diabética, uma das principais causas de cegueira em adultos, é frequentemente associada a níveis elevados e mal controlados da glicose sérica (Klein *et al.*, 2007). A nefropatia diabética é uma das principais causas de insuficiência renal terminal, afetando a qualidade de vida dos pacientes (Tuttle *et al.*, 2014). Da mesma forma, a NDP, que compromete a sensibilidade e aumenta o risco de lesões, é uma complicação comum (Pedrosa *et al.*, 2019).

2. METODOLOGIA

Este estudo de revisão integrativa seguiu abordagem sistemática para investigar o potencial terapêutico da bergenina e seus derivados no tratamento do diabetes mellitus e neuropatia periférica associada. A revisão foi elaborada, utilizando artigos publicados nos últimos 10 anos (de 2014 a 2024) em revistas indexadas e de alto impacto.

A busca pelos artigos científicos foi realizada em plataformas reconhecidas pela comunidade científica, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Google Scholar. Para garantir uma seleção abrangente e representativa, foram utilizados os seguintes descritores e suas combinações: "Bergenin" OR "Bergenina"; "Derivatives of Bergenin"; "Diabetes Mellitus"; "Peripheral Neuropathy"; "Therapeutic agents"; "Phytochemicals in diabetes"; "Natural compounds for neuropathy".

Os descritores foram aplicados em inglês, abrangendo o período entre abril e setembro de 2024. Os operadores booleanos "AND" e "OR" foram utilizados para combinar os termos e refinar os resultados de acordo com a relevância para o tema proposto.

Quadro 1: Etapas do processo metodológico.

Etapas do Processo	Detalhes	Total de Artigos
Busca Inicial	Fontes:	303
	PubMed	100
	Scopus	60
	Web of Science	40
	Cochrane Library	63
	Google Scholar	40
Remoção de Duplicatas	Total removidos: 157 duplicatas	146
Triagem por Título e Resumo	Artigos excluídos por irrelevância	79
	Artigos selecionados para análise completa	67
Análise Completa	Artigos excluídos por critérios de inclusão	24
	Artigos incluídos na revisão integrativa	43
Classificação Final dos Artigos Incluídos	Estudos sobre diabetes	14
	Estudos sobre neuropatia periférica	11
	Estudos sobre ambos	18
Resumo dos Artigos Incluídos	Estudos clínicos	9
	Ensaio pré-clínicos (animais)	14
	Revisão sistemática e meta-análise	11
	Estudos de caso	9

2.1 Seleção dos Estudos

Após a busca inicial, todos os artigos identificados foram exportados para o software EndNote para organização e remoção de duplicatas. Em seguida, foi realizada a triagem dos títulos e resumos por dois revisores independentes, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos que atenderam aos critérios foram avaliados na íntegra.

2.2 Síntese dos Dados

Os estudos selecionados foram analisados de forma qualitativa, destacando-se informações como os modelos experimentais utilizados, as doses de bergenina e derivados, os resultados observados na glicemia e sintomas neuropáticos, bem como os mecanismos de ação propostos. As evidências foram agrupadas e apresentadas em tabelas comparativas para facilitar a visualização dos achados. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para garantir a confiabilidade dos resultados.

3. NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA (NDP)

A NDP é uma complicação do DM que acomete o sistema nervoso periférico (SNP), manifestando-se de formas variadas em mecanismos, instalação e evolução

(Pedrosa *et al.*, 2019). Afeta até 50% dos pacientes e causa dor, parestesia, queimação, formigamento e perda sensorial, podendo levar a ulcerações e amputações (American Diabetes Association, 2022). Além disso, está associada a maior risco de mortalidade cardiovascular (American Diabetes Association, 2022). A NDP aumenta a carga do tratamento e compromete a qualidade de vida, exigindo abordagens terapêuticas eficazes e acessíveis (Costa *et al.*, 2024).

A NDP apresenta distribuição heterogênea entre as regiões do Brasil, refletindo desigualdades socioeconômicas e de acesso à saúde. Estudos demonstram que a prevalência de NDP é maior nas regiões Norte e Nordeste, onde pode ultrapassar 60% em pacientes com diabetes tipo 2, devido à menor cobertura de programas de controle glicêmico e assistência especializada (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2021). Em contraste, nas regiões Sul e Sudeste, a prevalência é estimada em torno de 35%, atribuída ao melhor acesso à atenção primária e tecnologias de cuidado avançado (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2021).

A NDP é uma complicação frequente do DM, com prevalência de 28% a 47% em pacientes com DM tipo 2, dependendo do controle glicêmico e fatores de risco (Boulton *et al.*, 2017). No Brasil, o aumento da prevalência do DM, que afeta 13,4 milhões de pessoas, reflete o crescimento dos casos de NDP (Freitas *et al.*, 2020). Estudo indica que a NDP acomete 35% dos diabéticos no país, com taxas mais elevadas no Norte e Nordeste devido a barreiras no diagnóstico e tratamento (Pimenta *et al.*, 2020; Barai *et al.*, 2019). Essas disparidades ressaltam a necessidade de estratégias específicas para detecção precoce e controle da NDP no Brasil. Diferenças regionais também impactam os desfechos da NDP, enquanto a taxa de amputações é três vezes maior no Norte, as regiões mais desenvolvidas apresentam maior uso de terapias preventivas, como rastreamento anual para complicações neuropáticas (Sivakumar *et al.*, 2022).

O tratamento do diabetes mellitus envolve uma abordagem multidisciplinar, com mudanças no estilo de vida, controle glicêmico rigoroso e uso de medicamentos, como insulina (American Diabetes Association, 2022). Pesquisar alternativas naturais para a neuropatia diabética é uma estratégia promissora, visando terapias mais seguras e eficazes. A bergenina, um composto natural com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, tem se destacado nesse contexto. Este estudo teve como objetivos avaliar as intervenções terapêuticas para a NDP e investigar novas abordagens, com ênfase no potencial da bergenina e seus derivados.

3.1 Vias de sinalização e alvos moleculares

A abordagem terapêutica da NDP tem avançado no sentido de identificação de novos alvos e rotas genéticas. A exploração dessas rotas tem se mostrado uma estratégia promissora para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Estudos recentes sugerem que a via do fator de crescimento neural (NGF) desempenha papel relevante na regeneração nervosa, sendo um alvo promissor para terapias (American Diabetes Association, 2022). Paralelamente, a rota do estresse oxidativo mediada pela superexpressão da proteína C quinase (PKC) tem sido associada ao dano neuronal, destacando a inibição seletiva dessa enzima como uma estratégia terapêutica em desenvolvimento (Pedrosa *et al.*, 2019). Além disso, a espessura da microvasculatura dos tecidos intranervosos pode causar isquemia e acredita-se que uma combinação desses fatores esteja envolvida no início e na progressão da neuropatia periférica diabética (Pedrosa *et al.*, 2019).

A DM também está associada ao aumento do estresse oxidativo, o que pode desempenhar papel crucial no desenvolvimento de várias complicações diabéticas (Barai *et al.*, 2019). Normalmente, a via do polioliol garante que os componentes tóxicos (aldeídos) sejam convertidos em álcool inativo inofensivo por uma enzima chamada aldose redutase (Verhulst *et al.*, 2019). A via dos polióis, especialmente pelo acúmulo de sorbitol decorrente da ação da aldose redutase, é amplamente reconhecida como um dos principais mecanismos metabólicos relacionados à neuropatia diabética, contribuindo para disfunções nas células de Schwann e no axônio em condições de hiperglicemia. Estudos recentes destacam que essa via metabólica, além de provocar estresse osmótico, também favorece processos oxidativos e inflamatórios, sendo, portanto, um alvo recorrente de investigação e propostas terapêuticas (Niimi; Sango; Takaku, 2021).

Em casos de hiperglicemia, a aldose redutase converte o excesso de glicose intracelular em sorbitol. Para isso, consome NADPH, um elemento crucial para a manutenção do antioxidante intracelular glutatona reduzida (GSH). A redução nas quantidades de GSH causa ou agrava o estresse oxidativo, o que pode levar a danos ou morte celular (Oguntibeju, 2019). Os autores supracitados, descrevem que a origem específica do estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia não é totalmente elucidada.

A via do polioliol é uma subvia do sistema glicolítico, que normalmente recebe menos de 5% da glicose que adentra a via glicolítica (Elbadawy *et al.*, 2021). Uma vez que a hiperglicemia ocorre, grandes quantidades de glicose entram e ativam a via. Como

resultado da ativação da via do poliol, o estresse oxidativo, o aumento da pressão osmótica intracelular e o aumento da produção de AGE induzem lesão celular no sistema nervoso periférico, o que promove o início e a progressão da neuropatia periférica diabética (Elbadawy *et al.*, 2021). Os mesmos autores sugerem que a via do poliol seja um grande contribuinte para o estresse oxidativo em nervos de camundongos diabéticos. Demais autores sugeriram que a hiperglicemia e a dislipidemia provoquem a ativação da via do poliol, estresse oxidativo, produtos finais de glicação avançada (AGEs) e seu receptor para sinalização de AGEs (RAGE), ativação anormal da proteína C quinase (PKC), inflamação, diminuição dos fatores neurotróficos e resistência à insulina no sistema nervoso periférico na neuropatia periférica diabética (Takahashi *et al.*, 2021; Nishikawa *et al.*, 2020; Oguntibeju, 2019; Elbadawy *et al.*, 2021).

Vários genes estão ligados à neuropatia diabética, porém apenas os polimorfismos ACE (codificação da enzima conversora de angiotensina) e MTHFR (codificação da metilenotetraidrofolato redutase) foram estudados em diferentes populações (Hearn *et al.*, 2014). A análise genômica, em cobaias, revelou variantes nos genes SIRT1 e Nrf2, que estão implicados na proteção contra lesões oxidativas, oferecendo potenciais intervenções baseadas em moduladores epigenéticos (Barai *et al.*, 2019). Esses avanços apontam para uma abordagem integrada envolvendo tanto terapias direcionadas quanto a manipulação de vias genéticas para prevenir a progressão da NDP e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Barai *et al.*, 2019). Alguns estudos demonstraram que a modulação dos genes relacionados ao metabolismo de lipídios, como PPAR- α e PPAR- γ , podem ter efeitos benéficos na redução da inflamação e no controle do estresse oxidativo em nervos periféricos (El-Lithy *et al.*, 2016). Outros pesquisadores, como Velumani *et al.* (2024) e Ratan *et al.* (2024), têm investigado o impacto da modulação genética da via mTOR (mammalian target of rapamycin), que regula o crescimento celular e a resposta ao estresse, sugerindo que terapias que visem esse caminho, poderiam promover a regeneração neural e mitigar a progressão da neuropatia. Essas rotas metabólicas e genéticas oferecem um vasto campo de exploração, posicionando-as como protótipos promissores para novos tratamentos da neuropatia diabética.

Os receptores P2Y e P2X são expressos em células imunes, como micróglia e macrófagos; sua ativação desencadeia cascata inflamatória, promovendo a neuroinflamação, o que contribui para a gravidade da NDP, causando danos e disfunção nervosa (Pedrosa *et al.*, 2019). As vias purinérgicas, incluindo P2Y e P2X, têm sido

investigadas como alvos terapêuticos promissores. Ratan *et al.* (2024) demonstraram que a ativação do receptor P2X7 pode exacerbar a resposta inflamatória, agravando a NDP, o que sugere que sua modulação poderia representar uma estratégia terapêutica eficaz. Complementarmente, Osama *et al.* (2022) destacaram o papel das vias P2X7 e P2Y12 na mediação da neuroinflamação, com evidências de que sua inibição pode reduzir o dano neuronal e melhorar a função nervosa em modelos experimentais.

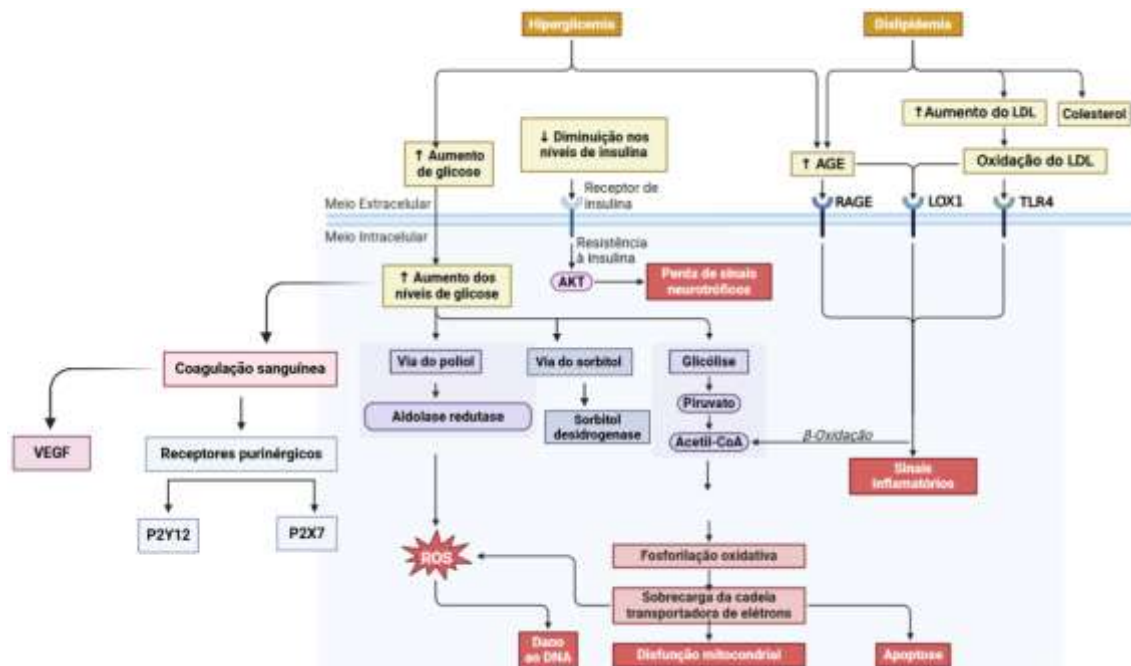


Figura 1: Mecanismos e sinalizações bioquímicas envolvidas na neuropatia diabética.

3.2 Tratamentos farmacológicos atuais

Há uma miríade de medicamentos utilizados clinicamente para tratamento de pacientes diabéticos tipo 2. Porém realizar ajustes no estilo de vida, como parar de fumar, praticar exercícios e manter uma dieta saudável, são essenciais para controlar problemas secundários associados ao DM (Zilliox; Russell, 2019). O tratamento da NDP é um desafio clínico, não apenas devido à complexidade da doença, mas também pelos elevados custos associados aos medicamentos utilizados. A metformina é amplamente utilizada no controle glicêmico e pode modular o estresse oxidativo, um fator crítico na NDP (Alvares *et al.*, 2019). Inibidores da ECA, como o enalapril, reduzem a progressão da doença ao bloquear a via do receptor de angiotensina II, minimizando inflamação vascular e permeabilidade endotelial (Altamimi *et al.*, 2023). Antagonistas do receptor de angiotensina II, como a losartana, também apresentam potencial terapêutico por regularem a expressão de VEGF e a angiogênese anormal na NDP (Oltulu *et al.*, 2019).

Os tratamentos medicamentosos para a NDP são majoritariamente paliativos. Antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, como tolrestat, sorbinil e zenarestat, destacam-se como opções promissoras (Syed *et al.*, 2023; Marcianò *et al.*, 2023; Zilliox, Russell, 2019). Anti-inflamatórios não esteroidais, antidepressivos (imipramina, amitriptilina) e anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina) são amplamente utilizados para o controle da dor na NDP (Hearn *et al.*, 2014; Syed *et al.*, 2023; Marcianò *et al.*, 2023). O ácido alfa-lipóico e a vitamina B12 foram estudados como adjuvantes na terapia para pacientes sintomáticos, mostrando potencial significativo (Ratan *et al.*, 2024).

Tabela 1: Medicamentos empregados no tratamento da neuropática diabética periférica (NDP) com diferentes respostas clínicas e eficácias terapêuticas.

Medicamento	Classe Terapêutica	Eficácia Clínica	REFERÊNCIA
Tolrestat	Inibidor de aldolase reductase	Reprovado em Fase III por alta hepatotoxicidade	SYED <i>et al.</i> , 2023; MARCIANÒ <i>et al.</i> , 2023; ZILLIOX L. A.; RUSSELL J., 2019
Sorbinil	Inibidor de aldolase reductase	Induz hipersensibilidade severa	SYED <i>et al.</i> , 2023; MARCIANÒ <i>et al.</i> , 2023; ZILLIOX L. A.; RUSSELL J., 2019
Zenarestat	Inibidor de aldolase reductase	Elevação dos níveis de creatinina	SYED <i>et al.</i> , 2023; MARCIANÒ <i>et al.</i> , 2023; ZILLIOX L.A.; RUSSELL J., 2019
Ibuprofeno	Anti-inflamatório não esteroideal (AINE)	Baixa eficácia clínica	EL-LITHY <i>et al.</i> , 2016
Imipramina	Antidepressivo Tricíclico	Melhora clínica em alguns pacientes, porém induz agitação motora	HEARN <i>et al.</i> , 2014
Amitriptilina	Antidepressivo Tricíclico	Excelente resposta em alguns pacientes	TESFAYE <i>et al.</i> , 2022
Gabapentina	Anticonvulsivante	Eficaz em dores moderadas até severas, porém com aumento de riscos de parada cardíaca	PAN <i>et al.</i> , 2022
Pregabalina	Anticonvulsivante	Eficaz em dores moderadas até severas, com riscos de parada cardíaca	PAN <i>et al.</i> , 2022
Ácido alfa-lipóico	Nutracêutico	Redução de marcadores inflamatórios	ELBADAWY <i>et al.</i> , 2021
Vitamina B12	Nutracêutico	Redução de marcadores inflamatórios	ALVAREZ <i>et al.</i> , 2019

Pesquisadores concordam que os fármacos podem exercer efeito neuroprotetor direto ou indireto, além da ação hipoglicêmica (Marcianò. *et al.*, 2023). Inibidores da

dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) são amplamente usados no Japão e associados à redução dos sintomas da NDP, melhorando a resistência à insulina em modelos animais de diabetes tipo 1 e 2 (El-Lithy *et al.*, 2016). Agonistas do GLP-1 também demonstraram possíveis efeitos neuroprotetores nesses modelos (Mizukami, 2024; El-Lithy *et al.*, 2016). Inibidores do SGLT2 e agonistas do GLP-1 têm mostrado eficácia no controle glicêmico e na redução do risco cardiovascular (Zinman *et al.*, 2019). No entanto, os efeitos dos inibidores de DPP-4 e agonistas do GLP-1 ainda são controversos na prática clínica (El-Lithy *et al.*, 2016).

A administração combinada de um inibidor do SGLT2, com forte efeito hipoglicêmico e sem ação direta em nervos periféricos, aumentou a densidade intraepidérmica de pequenos nervos e do ramo parassimpático das ilhotas pancreáticas em modelo animal. Inibidores de DPP-4 isoladamente também mostraram eficácia contra a neuropatia periférica diabética (Syed *et al.*, 2022; El-Lithy *et al.*, 2016). Em modelo animal, foi registrado que atividade da xantina oxidase no sangue é elevada em diabéticos tipo 2 e a administração de alopurinol, um inibidor da xantina oxidase, melhorou os sintomas da NDP neste modelo experimental. No entanto, o mecanismo subjacente a essa melhora é desconhecido (Takahashi *et al.*, 2021). Esses dados sugerem que a combinação de fármacos com diferentes mecanismos pode ser mais eficaz na função nervosa periférica do que monoterapias, inclusive em contexto clínico.

Não há consenso na literatura sobre terapias eficazes e amplamente disponíveis para a NDP, devido à sua natureza complexa e multifatorial. Atualmente, o manejo baseia-se em cuidados paliativos. Embora ainda não exista um protocolo terapêutico padronizado, ensaios clínicos investigam diversas abordagens para o tratamento da NDP em nível global (Ratan *et al.*, 2024).

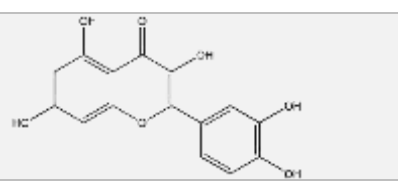
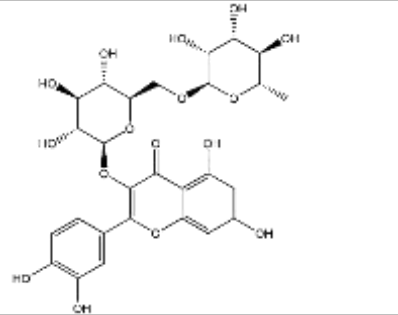
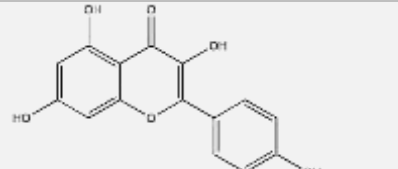
3.3 Produtos naturais na terapia da neuropatia diabética periférica

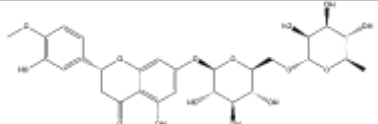
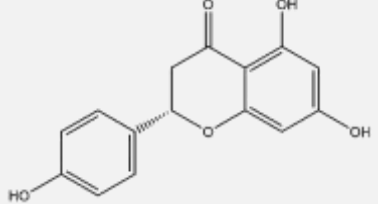
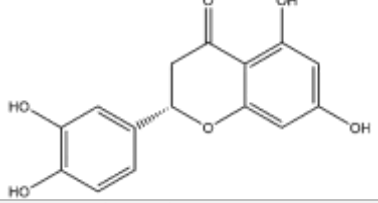
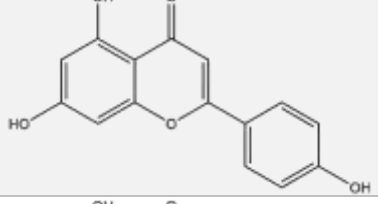
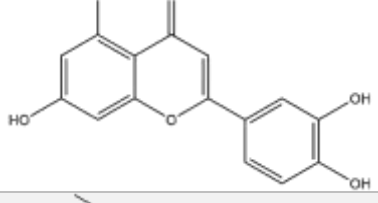
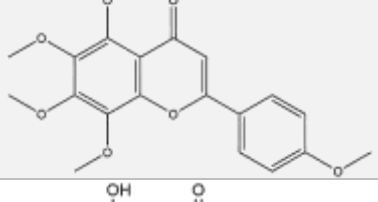
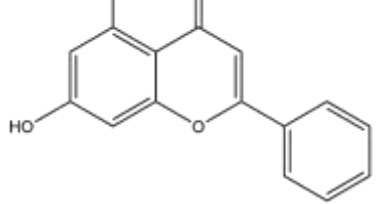
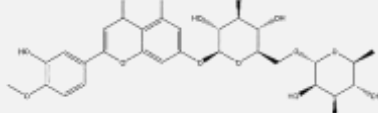
Produtos naturais têm ganhado destaque como alternativas terapêuticas aos sintéticos, devido à menor citotoxicidade e efeitos colaterais reduzidos (Zhu *et al.*, 2022). Alguns demonstram eficácia na melhora do DM, controle de complicações e modulação inflamatória (Sharma *et al.*, 2022). Com o crescente interesse nessas terapias, a flora amazônica emerge como fonte promissora de compostos bioativos para o tratamento do DM e suas complicações (Braga *et al.*, 2020).

A biodiversidade amazônica tem sido explorada para desenvolver tratamentos naturais para o DM e a NDP. O *Mauritia flexuosa* (buriti) destaca-se pelo óleo com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, modulando vias de NF- κ B e ROS, relacionadas à neuropatia diabética (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2021). A *Uncaria tomentosa* (uxi-amarelo) apresenta alcaloides que inibem a ativação de células gliais e reduzem a neuroinflamação via TNF- α e IL-1 β (Martins *et al.*, 2021). A *Euterpe oleracea* (açafá), rica em flavonoides e antocianinas, reduz a inflamação neuronal e o estresse oxidativo, inibindo a via do sorbitol, um mecanismo central da NDP (Pedrosa *et al.*, 2019). Esses compostos bioativos oferecem alternativas acessíveis e sustentáveis, mas fatores como o custo de extração e a variação na qualidade podem afetar a viabilidade desses tratamentos.

Tratamentos alternativos podem reduzir custos para pacientes e sistemas de saúde, além de promoverem abordagens sustentáveis e alinhadas às práticas tradicionais (Nishikawa *et al.*, 2020). Pesquisas sobre produtos naturais para DM e NDP focam na extração e manipulação de flavonoides, incluindo quercetina, rutina, kaempferol, hesperidina, naringenina, eriodictiol, apigenina, luteolina, tangeretina, crisina e diosmina, todos com potencial na prevenção e tratamento da NDP (Malik *et al.*, 2017).

Tabela 2: Compostos naturais com suas respectivas atividades biológicas já reconhecidas e com potencial no tratamento da neuropatia diabética.

Composto	Estrutura	Classe	Atividade biológica	Referência
Quercetina		Flavonóide	Atividade antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladora	ZHAO <i>et al.</i> , 2021
Rutina		Flavonóide	Atividade antioxidante, antiplaquetária, antitrombótica e vasoprotetora	TIAN <i>et al.</i> , 2016
Kaempferol		Flavonóide	Atividade analgésica, anti-inflamatória e antioxidante.	SHARMA <i>et al.</i> , 2019

Hesperidina		Flavonóide	Imunomoduladora, anti-inflamatória e antioxidante	SYED <i>et al.</i> , 2023
Naringenina		Flavonóide	Antidiabética, imunomoduladora, neuroprotetora	SINGH <i>et al.</i> , 2020
Eriodictiol		Flavonóide	Anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetora	ALTAMIMI <i>et al.</i> , 2023
Apigenina		Flavonóide	Anti-angiogênico, anti-inflamatório e antioxidante	MALIK <i>et al.</i> , 2017
Luteolina		Flavonóide	Antioxidante, anti-inflamatório, prevenção de necrose	ZHANG <i>et al.</i> , 2020
Tangeretina		Flavonóide	Antioxidante, neuroprotetora	SUNDARAM <i>et al.</i> , 2015
Crisina		Flavonóide	Antioxidante, anti-inflamatório, neuroprotetor	EL-MARASY <i>et al.</i> , 2023
Diosmina		Flavonóide	Antioxidante, antihiperglicemiante, anti-inflamatório.	OSAMA <i>et al.</i> , 2022

Fitoquímicos como flavonoides, antocianinas, carotenoides, saponinas, taninos e polifenóis, presentes em alimentos vegetais, têm papel importante no controle do diabetes, regulando a glicose sérica por mecanismos como aumento da sensibilidade à insulina, inibição de enzimas digestivas e redução da produção hepática de glicose

(Martins *et al.*, 2021). Flavonoides, como a quercetina, têm mostrado eficácia na melhora de manifestações neuropáticas induzidas por paclitaxel em modelos animais, como aumento da hiperalgesia térmica e da alodinia mecânica (Nishikawa *et al.*, 2020). O mecanismo de ação dos flavonoides na neuropatia diabética periférica (NDP) envolve suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiglicemiantes, reduzindo o estresse oxidativo e danos aos nervos periféricos (Nishikawa *et al.*, 2020; Osama *et al.*, 2022). Além disso, os flavonoides contribuem para o controle da glicemia e prevenção da progressão da NDP (Sivakumar *et al.*, 2022), tornando-os candidatos promissores para terapias naturais mais eficazes e seguras no tratamento da NDP.

3.4 Bergenina como protótipo promissor

A bergenina, um composto isolado de plantas diversas plantas medicinais como *Endopleura uchi*, nativa da Amazônia, tem demonstrado propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, hipoglicemiantes e na proteção contra o estresse oxidativo, uma das causas subjacentes da neuropatia diabética em estudos pré-clínicos (Martins *et al.*, 2021; Barai *et al.*, 2019). De acordo com Sharma *et al.*, (2022), a bergenina atua diretamente na redução de espécies reativas de oxigênio (EROs), que são mediadores críticos no dano neural associado à neuropatia diabética periférica. Zhao *et al.* (2021) reforçam que a capacidade da bergenina de modular vias inflamatórias, como a inibição do TNF- α e IL-6, pode proteger os nervos periféricos contra o estresse metabólico. Além disso, Barai *et al.* (2019) destaca que o estudo de derivados da bergenina oferece oportunidades de desenvolvimento de medicamentos com maior especificidade e eficácia, pois demarcaram potencial efeito terapêutico da bergenina na regeneração nervosa em modelos experimentais. Esses resultados demonstram que a pesquisa em terapias naturais não apenas amplia as opções de tratamento, mas também pode oferecer soluções mais acessíveis e com menos efeitos colaterais.

A bergenina tem demonstrado eficácia em reduzir o estresse oxidativo e a inflamação neuronal, sendo considerada um dos alvos moleculares promissores para o tratamento da dor neuropática associada ao diabetes (Barai *et al.*, 2019). Além disso, a combinação da bergenina com outros princípios ativos naturais, como o flavonoide quercetina, extraído do *Coriandrum sativum*, tem mostrado possível efeito sinérgico na modulação da neuroinflamação e na promoção da regeneração neuronal (Sivakumar *et al.*, 2022). A nanoencapsulação da bergenina também pode ser combinada com outros

compostos bioativos, que apresentem efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores ao modular vias como a NF- κ B e a MAPK, essenciais na neuroinflamação associada ao diabetes (Hearn *et al.*, 2014). Esse tipo de formulação oferece um tratamento mais direcionado, reduzindo os efeitos colaterais e otimizando a resposta terapêutica, além de proporcionar um custo acessível devido ao uso de recursos naturais e técnicas de produção em larga escala.

Alguns trabalhos demonstraram o papel da bergenina na regulação do metabolismo da glicose e na melhora do diabetes e de suas complicações (Barai *et al.*, 2019; Sharma *et al.*, 2022). Pesquisas recentes identificaram a bergenina como um agente terapêutico promissor para inibir a glicólise por meio da regulação negativa da hexoquinase 2 (HK2), a primeira enzima limitante da taxa glicolítica (Barai *et al.*, 2019). A bergenina atua na modulação do perfil imunológico, ao reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , favorecendo o equilíbrio entre respostas pró e anti-inflamatórias (Yin *et al.*, 2023). Esse efeito anti-inflamatório associa-se a propriedades neuroprotetoras, contribuindo para a melhora de déficits cognitivos observados em condições patológicas (Ji *et al.*, 2019; Singla *et al.*, 2022). Esses efeitos sugerem que a bergenina pode ser uma opção terapêutica promissora para o manejo da NDP, particularmente em áreas onde o acesso a medicamentos convencionais é limitado (Villarreal *et al.*, 2020).

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A presente revisão integrativa demonstrou que a bergenina e seus derivados têm demonstrado resultados promissores no tratamento de diabetes e neuropatia diabética periférica, com um aumento significativo de publicações sobre o tema nos últimos 10 anos. A análise dos artigos selecionados revelou que a bergenina pode exercer efeitos benéficos substanciais tanto na modulação da glicemia quanto na redução dos sintomas da NDP. Estes dados corroboram e expandem as observações feitas por diversos estudiosos no campo.

Em resumo, a bergenina surge como uma proposta terapêutica inovadora no tratamento da neuropatia e dor diabética, com propriedades farmacológicas promissoras. Sua combinação com tecnologias de liberação controlada e sinergia com outros compostos naturais a torna um protótipo promissor para o tratamento dessas condições.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. T. C. de *et al.* Impacto do Programa Farmácia Popular do Brasil sobre a saúde de pacientes crônicos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 53, p. 20, 2019.

ALTAMIMI, J. Z. *et al.* Protective effect of eriodictyol against hyperglycemia-induced diabetic nephropathy in rats entails antioxidant and anti-inflammatory effects mediated by activating Nrf2. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 31, p. 101817, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101817>. Acesso em: 26 fev. 2025.

ALVAREZ, M. *et al.* Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. **Endocrine Connections**, v. 8, p. 1324–1331, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EC-19-0382>. Acesso em: 26 fev. 2025.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes—2022. **Diabetes Care**, v. 45, supl. 1, p. S1-S244, 2022.

BARAI, P. *et al.* Neuroprotective effects of bergenin in Alzheimer's disease: investigation through molecular docking, in vitro and in vivo studies. **Behavioural Brain Research**, v. 356, p. 18-40, 2019.

CHEN, H. *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1178740, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1178740>. Acesso em: 26 fev. 2025.

ELBADAWY, A. M.; ABD ELMONIEM, R. O.; ELSAYED, A. M. Alpha lipoic acid and diabetes mellitus: potential effects on peripheral neuropathy and different metabolic parameters. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 57, p. 1–8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/20905068.2021.1907961>. Acesso em: 26 fev. 2025.

EL-LITHY, G. M. *et al.* Prophylactic L-arginine and ibuprofen delay the development of tactile allodynia and suppress spinal miR-155 in a rat model of diabetic neuropathy. **Translational Research**, v. 178, p. 85–100, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.06.005>. Acesso em: 26 fev. 2025.

EL-MARASY, S. A. *et al.* Chrysin loaded nanovesicles ameliorated diabetic peripheral neuropathy: role of NGF/AKT/GSK-3 β pathway. **Chemico-Biological Interactions**, v. 373, p. 110402, 2023.

HEARN, L. *et al.* Imipramine for neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 5, p. CD010769, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010769.pub2>. Acesso em: 26 fev. 2025.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 10. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 26 fev. 2025.

MALIK, S. *et al.* Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF- κ B-TNF- α and TGF- β 1-MAPK-fibronectin pathways. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 313, p. F414–F422, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00393.2016>. Acesso em: 26 fev. 2025.

MARCIANÒ, G. *et al.* The pharmacological treatment of chronic pain: from guidelines to daily clinical practice. **Pharmaceutics**, v. 15, p. 1165, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041165>. Acesso em: 26 fev. 2025.

MARTINS, M. A.; OLIVEIRA, J. D.; SILVA, R. C. Uncaria tomentosa in diabetic neuropathy: therapeutic potential and molecular mechanisms. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 270, p. 113768, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113768>. Acesso em: 26 fev. 2025.

MIZUKAMI, H. Pathological evaluation of the pathogenesis of diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy. **Pathology International**, v. 74, n. 8, p. 438-453, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pin.13458>. Acesso em: 26 fev. 2025.

NEFS, G. *et al.* RT-CGM in adults with type 1 diabetes improves both glycaemic and patient-reported outcomes, but independent of each other. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 158, p. 107910, 2019.

NIIMI, N.; SANGO, K.; TAKAKU, S. Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: old and new problems. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1031, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22031031>. Acesso em: 26 fev. 2025.

NISHIKAWA, T. *et al.* Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. **Scientific Reports**, v. 10, p. 815, 2020.

OGUNTIBEJU, O. O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, v. 11, n. 3, p. 45-63, 2019.

OLTULU, F. *et al.* Mid-dose losartan mitigates diabetes-induced hepatic damage by regulating iNOS, eNOS, VEGF, and NF- κ B expressions. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 49, n. 5, p. 1582-1589, 2019.

OSAMA, H. *et al.* The effect of hesperidin and diosmin individually or in combination on metabolic profile and neuropathy among diabetic patients with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. **Journal of Dietary Supplements**, v. 19, p. 735-750, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19390211.2022.2107138>. Acesso em: 26 fev. 2025.

PAN, Y. *et al.* Cardiovascular risk of gabapentin and pregabalin in patients with diabetic neuropathy. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, p. 174, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01610-9>. Acesso em: 26 fev. 2025.

PANDEY, P. *et al.* Bergenin, a bioactive flavonoid: advancements in the prospects of anticancer mechanism, pharmacokinetics and nanoformulations. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1481587, 2025.

PEDROSA, H. C. *et al.* Neuropatía diabética. **Revista Alad**, v. 9, p. 72-91, 2019.

RATAN, Y. *et al.* Recent advances in biomolecular patho-mechanistic pathways behind the development and progression of diabetic neuropathy. **Biomedicines**, v. 12, n. 7, p. 1390, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071390>. Acesso em: 26 fev. 2025.

SHARMA, D. *et al.* Kaempferol attenuates diabetic nephropathy by inhibiting RhoA/Rho-kinase mediated inflammatory signalling. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1610-1619, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.195>. Acesso em: 26 fev. 2025.

SHARMA, N.; VERMA, S.; CHATURVEDI, R. Therapeutic potential of bergenin derivatives in diabetic neuropathy: preclinical insights. **Pharmacological Reports**, v. 74, n. 1, p. 81-90, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2022.01.003>. Acesso em: 26 fev. 2025.

SINGH, P. *et al.* Naringenin ameliorates diabetic neuropathic pain by modulation of oxidative-nitrosative stress, cytokines and MMP-9 levels. **Food & Function**, v. 11, p. 443-456, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C9FO00881K>. Acesso em: 26 fev. 2025.

SIVAKUMAR, P. M. *et al.* Molecular insights on the therapeutic effect of selected flavonoids on diabetic neuropathy. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 14, p. 1828-1846, 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Dados sobre o diabetes no Brasil**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, [s.d.]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br>. Acesso em: 26 fev. 2025.

SUNDARAM, R.; SHANTHI, P.; SACHDANANDAM, P. Tangeretin, a polymethoxylated flavone, modulates lipid homeostasis and decreases oxidative stress by inhibiting NF- κ B activation and proinflammatory cytokines in cardiac tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Functional Foods**, v. 15, p. 126-137, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.03.024>. Acesso em: 26 fev. 2025.

SYED, O.; JANCIC, P.; KNEZEVIC, N. N. A review of recent pharmacological advances in the management of diabetes-associated peripheral neuropathy. **Pharmaceuticals**, v. 16, p. 801, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph16060801>. Acesso em: 26 fev. 2025.

TAKAHASHI, K. *et al.* Inhibitory effects of xanthine oxidase inhibitor, topiroxostat, on development of neuropathy in db/db mice. **Neurobiology of Disease**, v. 155, p. 105392, 2021.

TESFAYE, S. *et al.* Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. **The Lancet**, v. 400, p. 680-690, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6). Acesso em: 26 fev. 2025.

TIAN, R. *et al.* Rutin ameliorates diabetic neuropathy by lowering plasma glucose and decreasing oxidative stress via Nrf2 signaling pathway in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 771, p. 84-92, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.12.021>. Acesso em: 26 fev. 2025.

TOMIC, D.; SHAW, J. E.; MAGLIANO, D. J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 18, n. 9, p. 525-539, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00690-7>. Acesso em: 26 fev. 2025.

UDDIN, M. S. *et al.* Exploring the promise of flavonoids to combat neuropathic pain: from molecular mechanisms to therapeutic implications. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 478, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00478>. Acesso em: 26 fev. 2025.

VELUMANI, K. *et al.* Exploring sesquiterpene lactone as a dual therapeutic agent for diabetes and oxidative stress: insights into PI3K/AKT modulation. **3 Biotech**, v. 14, n. 9, p. 205, 2024.

VERHULST, M. J. L.; LOOS, B. G.; GERDES, V. E. A.; TEEUW, W. J. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. **Frontiers in Endocrinology (Lausanne)**, v. 10, p. 56, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00056>. Acesso em: 26 fev. 2025.

VILLARREAL, C. F. *et al.* Bergenin reduces experimental painful diabetic neuropathy by restoring redox and immune homeostasis in the nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, p. 4850, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21144850>. Acesso em: 26 fev. 2025.

VITÓRIA DE ASSIS COSTA, K. *et al.* Atualizações e abordagens clínicas da neuropatia diabética dolorosa no âmbito atual. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. e68255-e68255, 2024.

ZHANG, X.; YU, X.; XU, Z. Bergenina as a potential therapeutic agent for diabetic neuropathy: mechanisms and applications. **Phytomedicine**, v. 68, p. 153177, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153177>. Acesso em: 26 fev. 2025.

ZHAO, B. *et al.* Quercetin reduces inflammation in a rat model of diabetic peripheral neuropathy by regulating the TLR4/MyD88/NF- κ B signalling pathway. **European Journal of Pharmacology**, v. 912, p. 174607, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174607>. Acesso em: 26 fev. 2025.

ZHU, Y. *et al.* Novas oportunidades e desafios da pesquisa de produtos naturais: quando a identificação do alvo encontra a multiômica de célula única. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 12, n. 11, p. 4011-4039, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.08.022>. Acesso em: 26 fev. 2025.

ZILLIOX, L. A.; RUSSELL, J. W. Physical activity and dietary interventions in diabetic neuropathy: a systematic review. **Clinical Autonomic Research**, v. 29, p. 443-455, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00607-x>. Acesso em: 26 fev. 2025.

CONTRIBUIÇÕES DE AUTORIA

Fabiano Sousa Barbosa: Concepção e desenho do estudo; Execução do momento de aprendizado colaborativo; Coleta e análise de dados; redação do estudo.

Micael Davi Lima de Oliveira: Concepção e desenho do estudo; Execução do momento de aprendizado colaborativo; Coleta e análise de dados; redação do estudo.

Emersom Silva Lima: Concepção do estudo; orientação metodológica; revisão crítica.