



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA**

ANDRESSA NAYARA GOMES DE MEDEIROS

**“FRUTO DO MILAGRE”
(*Synsepalum dulcificum*)
X
DIABETES MELLITUS
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

CUITÉ – PB

2022

ANDRESSA NAYARA GOMES DE MEDEIROS

**“FRUTO DO MILAGRE”
(*Synsepalum dulcificum*)
X
DIABETES MELLITUS
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

M488f Medeiros, Andressa Nayara Gomes de.

“Fruto do milagre” (*Synsepalum dulcificum*) x diabetes mellitus: uma revisão da literatura / Andressa Nayara Gomes de Medeiros. – Cuité, 2022.

45 f. : il. color.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022.

"Orientação: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza".

Referências.

1. *Synsepalum dulcificum*. 2. Miraculina. 3. Fruto do Milagre. 4. Diabetes Mellitus. 5. Efeito Hipoglicemiante. I. Souza, Júlia Beatriz Pereira de. II. Título.

CDU 633.88(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

ANDRESSA NAYARA GOMES DE MEDEIROS

"FRUTO DO MILAGRE" (*Synsepalum dulcificum*) X DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 12/08/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof(ª). Dr(ª). Júlia Beatriz Pereira de Souza

Orientador(a)

Prof(ª). Dr(ª). Maria Emília da Silva Menezes

Avaliador(a)

Farmacêutica Me. Mirla Mirely Dantas Ferreira

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 16/08/2022, às 09:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 16/08/2022, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mirla Mirely Dantas Ferreira, Usuário Externo**, em 18/08/2022, às 10:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **2631266** e o código CRC **055E557E**.

Dedico o presente trabalho à minha mainha Maria das Graças Gomes da Silva que com tanto esforço não me deixou desamparada em nenhum momento para contornar os obstáculos e me tornar uma profissional, bem como a mim, por não ter deixado para trás o meu sonho e propósito.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram em meu caminho e a vós dedico o presente trabalho, fruto de uma longa caminhada.

Desde meu nascimento, minha família, especialmente, minha mãe Maria das Graças Gomes da Silva e ao meu padrasto Cleandro Matias Justino.

Ao meu avô Geraldo Inácio da Silva, meu querido irmão João Victor Gomes Justino, e minha tia Rejane Gomes da Silva.

Aos meus amigos considerados irmãos de jornada acadêmica, carinhosamente, Natália Raquel Silva Oliveira, Pedro Ithalo Francisco da Silva, Yasmin dos Santos Alves, Wagner Bernardo da Silva, Davi Azevedo Ferreira, Lara Luzia do Vale Alves, Angelo Gabriel Caminha de Souza, Alison Pontes da Silva.

Aos meus professores, em especial à minha orientadora Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza e as componentes da minha banca Prof.^a Dr.^a Maria Emilia da Silva Menezes e a Farmacêutica Mirla Mirely Dantas Ferreira.

Ao meu confidente e especial companheiro, Dyego Djalma José dos Santos Andrade.

Um grande beijo no coração de todos, eu não chegaria aqui sem vocês. Cada um teve sua contribuição, e eu os guardarei eternamente em minhas lembranças.

RESUMO

Diabetes Mellitus (DM) é caracterizada por uma agregação de desordens autoimunes, metabólicas e genéticas que partilham um sinal principal: a hiperglicemia. Existem categorias principais da DM, a saber: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de diabetes e DM gestacional. Possui tratamento farmacológico e não farmacológico. Com relação ao primeiro, existem medicamentos que derivam de plantas medicinais (PM) assim como o uso das PM são prevalentes. O objetivo deste trabalho foi realizar uma pesquisa acerca da espécie *Synsepalum dulcificum* com enfoque no fruto e indicar atenção na perspectiva do uso potencial relacionado ao tratamento da DM, analisando os aspectos botânicos e fitoquímicos da espécie, avaliando o potencial terapêutico e aspectos farmacológicos, e o papel do farmacêutico neste contexto. A metodologia utilizada foi uma revisão da literatura do tipo integrativa, por meio da busca de dados nos meios eletrônicos: PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Lilacs, em inglês, espanhol e português, preferencialmente nos anos de 2015-2022. Foram selecionados 18 artigos especificamente da espécie, uma vez que após a análise de títulos, resumos e resultados que complementam a finalidade da pesquisa aqui proposta. Constata-se que a espécie é detentora de uma propriedade única de evocar sabor doce devido a presença de uma glicoproteína, a miraculina. Possui uma composição rica em antioxidantes potentes e foi capaz de aumentar a sensibilidade de células à insulina. Detém prospecção de uso antidiabético, antioxidante, hepatoprotetor, anti-hiperlipidêmico e antimicrobiano. Dessa forma, torna-se evidente que é uma espécie promissora. No entanto, faz-se necessário pesquisas posteriores para se avaliar e elucidar os usos da espécie. Outrossim, por se tratar de fitoterapia, o profissional farmacêutico é detentor de conhecimento técnico para auxiliar no uso das espécies vegetais, uma vez que apesar de serem naturais, podem ocasionar efeitos indesejáveis.

Palavras chaves: *Synsepalum dulcificum*. Miraculina. Fruto do milagre. Diabetes mellitus. Efeito hipoglicemiante.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is characterized by an aggregation of autoimmune, metabolic and genetic disorders that share a main sign: hyperglycemia. There are main categories of DM, namely: type 1 DM, type 2 DM, other specific types of diabetes and gestational DM. For some authors, it is considered the disease of the century. It has pharmacological and non-pharmacological treatment. Regarding the first, there are medicines that derive from medicinal plants (MP) as well as the use of MP are prevalent. The objective of this work was to carry out a research on the species *Synsepalum dulcificum* focusing on the fruit and to indicate attention in the perspective of the potential use related to the treatment of DM, analyzing the botanical and phytochemical aspects of the species, evaluating the therapeutic potential and pharmacological aspects, and the pharmacist's role in this context. The methodology used was an integrative literature review, through the search of data in electronic media: PubMed, Scielo, Google Scholar, Lilacs, in English, Spanish and Portuguese, preferably in the years 2015-2022. Eighteen articles specifically of the species were selected, since after analyzing titles, abstracts and results that complement the purpose of the research proposed here. It appears that the species has a unique property of evoking a sweet taste due to the presence of a glycoprotein, miraculin. It has a composition rich in potent antioxidants and was able to increase the sensitivity of cells to insulin. It has prospects of antidiabetic, antioxidant, hepatoprotective, antihyperlipidemic and antimicrobial use. Thus, it becomes evident that it is a promising species. However, further research is necessary to evaluate and elucidate the uses of the species. Also, because it is phytotherapy, the pharmaceutical professional has technical knowledge to assist in the use of plant species, since despite being natural, they can cause undesirable effects.

Keywords: *Synsepalum dulcificum*. Miraculin. Fruit of the miracle. Diabetes mellitus. Hypoglycemic effect.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Arbusto sempre verde	17
Figura 2 - Aspecto visual da <i>Synsepalum dulcificum</i>	18
Figura 3 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos	23

LISTAS DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação taxonômica <i>Synsepalum dulcificum</i>	16
Quadro 2 - Distribuição dos estudos selecionados relacionados a espécie <i>Synsepalum dulcificum</i>, quanto a referência, o título, tipo de estudo e resultado	24
Quadro 3 - Resumo ilustrativo da prospecção dos usos atuais e potenciais da espécie <i>S. ducificum</i>	29
Quadro 4 - Resumo das atividades farmacológicas, tipos de modelos estudados, partes da espécie vegetal estudada, solvente de extrato de fito moléculas	36

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
3.1 O uso de plantas no tratamento da Diabetes Mellitus.....	13
3.2 Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos na DM.....	14
3.2 História da espécie <i>Synsepalum dulcificum</i>	14
3.3 Taxonomia.....	15
3.4 Aspectos botânicos.....	16
3.5 O fruto promissor “fruta do milagre”	18
3.5.1 Miraculina e mecanismo de ação.....	19
3.6 Cultivo.....	19
4 METODOLOGIA.....	21
4.1 Tipo de pesquisa.....	21
4.1.1 Estratégia de busca	21
4.1.2 Extração dos dados	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
6 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) simboliza uma agregação de desordens autoimunes, metabólicas e genéticas que partilham **um sinal** principal: a hiperglicemia. A partir de uma concepção social inclui o fardo que a doença impõe às economias, tanto em termos de tratamento dispendioso quanto de morbidade e mortalidade prematuras associadas. Do ponto de vista do paciente individual, a diabetes é uma condição para toda a vida que requer atenção diária à dieta, estilo de vida e automonitoramento da glicemia, com administração frequente de medicamentos, por estar associada a vários graus de ansiedade, depressão e múltiplas visitas a profissionais de saúde (EGAN; DINNEEN, 2018; GOMES; ACCARDO, 2018).

Existem algumas categorias principais da DM, a saber: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de diabetes e DM gestacional, em consonância a isso, ainda existe o estado considerado pré-diabético. Para tal categorização se faz necessária a realização de diferentes exames para confirmação diagnóstica fidedigna. A DM tipo 2 se destaca na composição dos indicadores dos estudos de carga global de doença, representou 5% da carga de doença no Brasil, posicionando-se como a 3ª causa mais importante nas mulheres e a 6ª nos homens na construção do (*disability adjusted life years*) Daly, sendo considerada uma epidemia que corresponde a aproximadamente 90% de todos os casos de diabetes (COSTA *et al.*, 2017; EGAN; DINNEEN, 2018).

Como exposto sucintamente, trata-se de uma doença complexa, com múltiplos pontos de vista, valendo evidenciar a relação entre o processo inflamatório, obesidade e resistência à ação da insulina, devido à atuação dos diversos mediadores imuno inflamatórios, denominados adipocinas, sobre a homeostase glicêmica. Do ponto de vista medicamentoso, recentes estudos têm abordado justamente este aspecto para o desenvolvimento de fármacos que auxiliem na proteção das células β pancreáticas, dos danos advindos do estresse oxidativo e processo inflamatório, de modo a controlar o quadro hiperglicêmico característico da DM (GOMES; ACCARDO, 2018).

Em meio a esse contexto, a pesquisa de Obafemi *et al.* (2017) mostrou que cerca de 40% dos medicamentos prescritos são derivados de ervas e cerca de metade dos medicamentos mais vendidos do mundo são derivados de plantas. Além disso, vários estudos têm mostrado que flavonóides são conhecidos por apresentarem fortes atividades antidiabéticas e antioxidantes. O consumo de flavonoides ou compostos ricos em flavonoides protege o corpo contra radicais livres e outros compostos pró-oxidativos, reduzindo assim o risco de diabetes.

Portanto, a procura por novas drogas antidiabéticas de plantas medicinais ainda é atraente porque contêm substâncias que têm efeito alternativo e seguro para DM (CUNHA; MAGALHÃES, 2021).

De acordo com Carvalho, Oliveira e Siqueira (2021) é relevante que se investigue e fortaleça as evidências científicas acerca da atividade terapêutica das plantas, dos efeitos colaterais e das interações sintéticas. Dessa forma, é reforçada a importância pela busca de elementos científicos que valorizem o conhecimento tradicional, o incentivo ao uso racional e sustentável das plantas medicinais, a partir de ações de educação, promoção de saúde e segurança de forma a contribuir com o tratamento da DM.

Em consonância ao contexto exposto, a espécie vegetal *Synsepalum dulcificum* originária da África tropical ocidental, conhecida há séculos por suas propriedades que evocam sabores doces, possui uma composição química rica, ainda pouco estudada principalmente no Brasil, que vem sendo elucidada apontando grande potencial terapêutico para a espécie. Possui fitomoléculas importantes, podendo ser explorada nesse sentido a fim de propiciar uma alternativa ou complemento ao tratamento em portadores de DM e outras condições (OBAFEMI *et al.*, 2017; AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma pesquisa acerca da espécie *Synsepalum dulcificum* com enfoque no fruto e indicar atenção na perspectiva do uso potencial relacionado ao tratamento da Diabetes Mellitus.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar os aspectos botânicos e fitoquímicos da espécie, e
- avaliar o potencial terapêutico e aspectos farmacológicos.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 O uso de plantas no tratamento da Diabetes Mellitus

O uso de plantas medicinais (PM), era a principal fonte e forma de tratamento, antes do aparecimento da insulina exógena, e dos hipoglicemiantes orais. Em meio às diferentes opções farmacológicas existentes, tem-se ainda que seja uma forma terapêutica que se mostra como fonte de inovação e descobertas de novas drogas. Estima-se que existam mais de 1.200 plantas com atividade antidiabética, estando um terço desse total estudado e cientificamente comprovado. Com relação a constituição dessas PM com propriedades hipoglicêmicas existem diversos compostos bioativos responsivos, tais como glicosídeos, alcalóides, terpenos, flavonóides e carotenóides, entre outros (MARMIT *et al.*, 2015; XAVIER; NUNES, 2018).

Em meio a esse contexto, sabe-se que como exemplo de medicamento bastante difundido no tratamento da DM tem-se a metformina, o qual foi desenvolvido com base no composto biguanida, extraído a partir da planta *Galega officinalis L.*, popularmente conhecida por galega. O Brasil se destaca com alta diversidade genética vegetal contando com aproximadamente mais de 55.000 espécies de plantas com efeito terapêutico já catalogadas. Desse modo, vale a pena ressaltar a famosa pata-de-vaca, que possui imensa importância para o Sistema Único de Saúde (SUS), nomeada pelo Ministério de Saúde (MS), apontada na cura popular como hipoglicemiante, depurativa, tônica renal, etc (MARMIT *et al.*, 2015; XAVIER; NUNES, 2018).

Segundo a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), estudos especializados trazem algumas espécies de PM que se destacam com relação ao uso antidiabético, a saber: *Curcuma longa*, *Zingiber officinale*, *Allium sativum*, *Momordica charantia*, *Psidium guajava*, *Achillea millefolium*, *Apuleia ferrea*, *Calendula officinalis*, *Chamomilla recutita*, *Morus nigra*, *Passiflora edulis*, *Passiflora incarnata*, *Persea americana*, *Punica granatum*, *Ruta graveolens*, *Syzygium cumini*, *Uncaria tomentosa*. Outrossim, o emprego de PM no cuidado à saúde se faz presente em alguns grupos populacionais, especialmente em populações rurais. Tal prática abarca a prevenção de doenças, a manutenção e recuperação da saúde assim como a melhoria da qualidade de vida, considerando ainda a perspectiva do uso sustentável dos recursos naturais e a minimização da dependência tecnológica e medicamentosa (MARMIT *et al.*, 2015; CARVALHO; OLIVEIRA; SIQUEIRA, 2021).

3.2 Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos na DM

O tratamento da DM via de regra objetiva, a manutenção do controle glicêmico e metabólico, sendo fundamental a fidelidade do paciente ao tratamento. Este por sua vez, precisa ser orientado quanto ao seguimento das prescrições farmacológicas e não farmacológicas. Dentre as medidas não farmacológicas, têm-se as mudanças de estilo de vida, que compreendem o seguimento de dieta específica e a prática de atividade física. No caso de uso de medicamentos existem duas opções de tratamento: os antidiabéticos orais e a insulinoaterapia. A insulinoaterapia é a aplicação subcutânea de insulina exógena diária para manutenção dos níveis glicêmicos (BERTONHI; DIAS, 2018).

Em meio a esse contexto de acordo com Moraes, Vaz e Castro (2017), é destacado o papel do profissional de saúde farmacêutico, sendo detentor de um compromisso importante no tratamento da DM, ainda que seja função do médico dar o diagnóstico, o farmacêutico, através da atenção farmacêutica, pode detectar e instigar o paciente a uma consulta médica, assim como também após diagnóstico médico, realizar acompanhamento farmacoterapêutico (realizando testes para acompanhar a evolução) e por outro lado é o profissional que possui o conhecimento referente aos medicamentos podendo colaborar de forma efetiva em parceria com os outros profissionais da saúde.

3.2 História da espécie *Synsepalum dulcificum*

Synsepalum dulcificum é oriunda da África ocidental e obteve contribuições importantes através do botânico dinamarquês Peter Thonning (1775-1848) que relatou e determinou os primeiros espécimes de herbário desta planta. Segundo estudos, a espécie foi utilizada pelos africanos ocidentais para obscurecer ou suavizar o sabor azedo ou amargo de vários alimentos. Com relação a composição do fruto, é rico em vitamina C, e é apontado grande potencial promissor, uma vez através da sua ingestão foi capaz de intervir na alimentação dos escravos, permitindo o consumo de água de má qualidade ou frutas cítricas ácidas, bem como, auxiliar em doenças como o escorbuto (AYENSU, 1972; DOMINIQUE, 2017; CHATAGNIER, 2022).

Segundo Dominique (2017), apesar de a África ter permanecido marginal na movimentação em descobertas científicas do século XVIII, suas costas têm sido frequentadas desde o século XVI por navegadores e comerciantes europeus para negociar principalmente com escravos. *Synsepalum dulcificum* foi primordialmente intitulada como *Bumelia dulcifica* e

descrita na Flora da Guiné publicada em 1827 por Heinrich C.F. Schumacher (1757-1830). Apesar disso, não ocorreram explorações botânicas coloniais para refinar a distribuição geográfica da mesma e na década de 1960, para isolar a miraculina um ingrediente ativo presente.

S. dulcificum é cultivada fora da África, a saber: na Ásia e América do Sul, e paradoxalmente, na costa do Golfo da Guiné, onde estava particularmente presente nas proximidades das habitações, aparentando ser mais raro e menos utilizada na dieta, ao mesmo tempo que o consumo de açúcar aumentou consideravelmente. O rastreamento desta planta da costa africana para laboratórios farmacêuticos fornece informações sobre a história da ciência, meio ambiente e saúde, bem como dos seres humanos desde a chegada dos europeus nesta parte do mundo, à instauração do poder colonial. Só recentemente, pesquisas farmacológicas têm demonstrado seu interesse no tratamento de diversas doenças, como diabetes, obesidade e certos cânceres (DOMINIQUE, 2017).

Documentadamente, o fruto da espécie é afamado por “fruto do milagre” devido a sua peculiaridade de modificação do sabor, fazendo com que os comestíveis azedos tenham um sabor doce, após exposição aos frutos. Tem havido um entusiasmo crescente no uso potencial da espécie há séculos pela população local da África Ocidental, onde a fruta tem sido usada para adoçar alimentos e bebidas azedas, como Koko e Kenkey, feitos de milho fermentado e milho, vinho de palma, etc., assim como em outras partes do mundo onde é uma planta exótica. Investigações de pesquisa revelaram a planta como uma fonte potencial para futuros produtos farmacêuticos (AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

3.3 Taxonomia

Synsepalum dulcificum foi descrita pela primeira vez como *Bumelia dulcifica* por Schumacher (1827), 17 anos depois De Candolle (1844) a transferiu para o gênero *Sideroxylon*, colocando-a em uma seção separada denominada *Synsepalum* devido a presença de sépalas fundidas, contudo, observando que a espécie talvez pertencia a um gênero distinto dentro da família Sapotaceae. Em meio a esse contexto, no ano de 1891 Baillon propôs novo gênero e deu-lhe o nome seccional de *Candolle synsepalum* (AYENSU, 1972, AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

A classificação taxonômica da espécie vegetal do fruto do milagre é exposta abaixo no Quadro 1. O banco de dados de plantas on-line, The Plant List, inclui 164 nomes científicos de plantas de classificação de espécies para o gênero *Synsepalum* (AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Classificação taxonômica *Synsepalum dulcificum*

CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA	NOME
Reino	Plantae
Sub reino	Viridiplantae
Infra reino	Streptophyta
Divisão	Traqueófitas
Infra divisão	Angiosperma
Classe	Magnoliopsida
Sub ordem	Asteranacea
Ordem	Ericales
Família	Sapotaceae
Gênero	<i>Synsepalum</i>
Espécie	<i>Synsepalum dulcificum</i>

Fonte: AKINMOLADUN *et al.*, 2020

No século 19, Heine, mais precisamente no ano de 1963, reconheceu três espécies na Flora da África Tropical Ocidental, a saber: *S. glycydorum*, *S. dulcificum* e *S. stipulatum*, e considerou as diferenças nas folhas como sistematicamente significativas. Foi documentada que *S. glycydorum* possui folhas elípticas e sua face abaxial é sedosa e pubescente, enquanto as folhas de *S. dulcificum* e *S. stipulatum* são comparativamente em face abaxial glabrescentes (AYENSU, 1972; CHACÓN, 2015).

Outro aspecto, de grande importância entre as duas últimas espécies está na venação das folhas, na primeira há 8-12 pares de veias e na última cerca de 18 pares. Brevemente, quatro tipos de padrões de venação foram reconhecidos dentro da família, ressaltando-se que existem várias formas transitórias entre os quatro tipos de venação, devendo ser proposto outros estudos comparativos a fim de mostrar a extensão das diferenças na venação entre as espécies do Velho e do Novo Mundo (AYENSU, 1972; XINGWEI., *et al* 2016).

3.4 Aspectos botânicos

Primordialmente, as informações foram obtidas com o auxílio de um estereoscópio e um microscópio, nos quais os grãos de pólen foram estudados pela primeira vez. Tendo as seguintes descrições: os grãos têm três, quatro ou cinco colpi, a exina tem duas camadas bem

definidas, e o microscópio eletrônico de varredura revelou um padrão de estria do tipo granular muito fino na sexina. Com relação às folhas, observou-se a venação sendo importante para classificação na família Sapotaceae. No mesmo estudo, foi enfatizada a necessidade de pesquisas posteriores (AYENSU, 1972).

Surpreendentemente, em 2016 ainda se retrata que pouco se sabe sobre a espécie em termos de morfologia e desenvolvimento. Uma pesquisa realizada por Xingwei *et al.* (2016) oportunaram diversas observações sobre a morfologia e o desenvolvimento da espécie com o auxílio de técnicas microscópicas. *S. dulcificum* é um arbusto sempre verde (figura 1), que pode alcançar até 4 m de altura, as folhas são inteiras, alternas, simétricas e lanceoladas com 4,3-7,5 cm de comprimento e 3,1-3,8 cm de largura.

Figura 1 - ilustração arbusto sempre verde



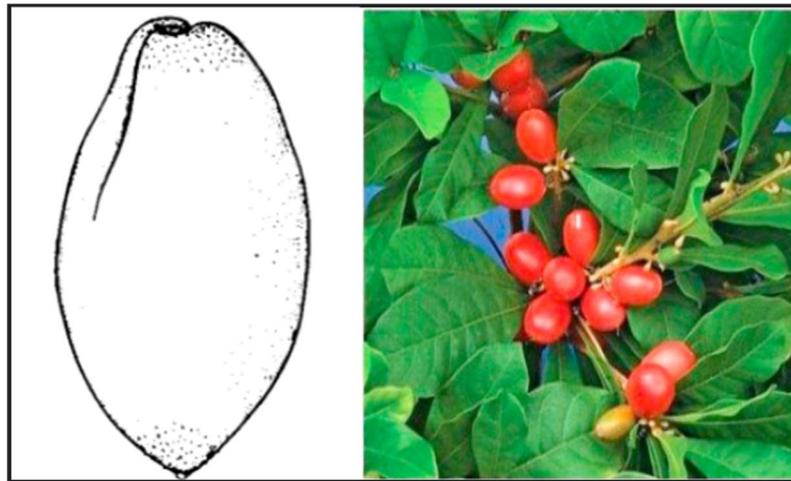
Fonte: Arquivo pessoal.

As flores são bissexuais, brancas, pequenas, solitárias ou em pequenos aglomerados. O cálice consiste de quatro a cinco sépalas, e a corola possui quatro a cinco pétalas. Com relação às estruturas reprodutivas, o androceu possui cinco estames e dentro do gineceu, o estilo é simples, ereto com um estigma discreto. Foi relatado ainda, que a Sapotaceae foi agrupada sob a sub-ordem Asteridae devido a predominância de polinização animal (ABDULLAH; ABDULLAH; HASSAN, 2016; XINGWEI *et al.*, 2016).

O ovário é superior com a parede externa fortemente coberta por uma espécie de “pelos protetivos”. O fruto é um ovóide como representada na figura 2, possuindo cerca de 2-2.5 cm

de comprimento, 1 cm de largura, finamente pubescente, com um estilo persistente saliente, verde voltando-se para brilhante vermelho quando maduro, representado na Figura 1. Com relação aos frutos pesados, foi observada a queda entre 40 e 60 dias após a anestesia, o que contribuiu para o conjunto de frutas finais de 5,06% por planta, valendo a pena ressaltar que cada fruto tem apenas a semente coberta por uma fina camada de polpa (XINGUEI *et al.*, 2016; EE *et al.*, 2021; VELAGA *et al.*, 2022).

Figura 2 - Aspecto visual da *Synsepalum dulcificum*



Fonte: Adaptado de DOMINIQUE, 2017; CLEMENT AKINMOLADUN *et al.*, 2020.

3.5 O fruto promissor “fruta do milagre”

O fruto milagroso ou baga milagrosa de *Synsepalum dulcificum*, conforme citado em estudos especializados, revelou taxas representativas de vitamina C em comparação com outras frutas e vegetais, essas taxas são quase tão importantes quanto certas variedades de limões, fazendo com que as bagas doces também sejam chamadas de frutas, e se encaixem nos estudos dentro do grupo de possíveis alimentos que melhorem a qualidade de vida em humanos (CHACÓN, 2015).

Um dos pontos mais importantes é a presença em sua constituição da miraculina, que consiste em uma glicoproteína presente no fruto, a qual é responsiva pela propriedade de modificação do sabor. Esta por sua vez, se liga às células receptoras de doces da língua e reprime o feedback de um sabor azedo do cérebro. (AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

3.5.1 Miraculina e mecanismo de ação

Segundo Navarrete (2016), a miraculina, é uma glicoproteína básica de origem vegetal, na qual se caracteriza por possuir alto peso molecular (42.000 Da), formada por redes polipeptídicas com ligações laterais de sacarídeos, ligadas por pontes de dissulfeto. Sendo estável em soluções com pH 3-12 e sensível a pH igual ou inferior a 2.

A glicoproteína umedecida na presença de uma substância ácida ou azeda interage com as células receptoras de sabor localizadas na língua (papilas gustativas, especificamente com os receptores de sabor doce reconhecidos como hT1R2-hT1R3), gerando uma reação química que transmite uma mensagem ao cérebro, tendo como efeito alteração na percepção e sensação de sabor, com resultado de uma gustação fortemente doce (a miraculina se liga à membrana plasmática epitelial do receptor gustativo e atua como antagonista em qualquer solução ácida), mascarando completamente os sabores ácidos e amargos em torno de 30 a 60 min. Outra explicação a despeito, é a saliva ser capaz de hidrolisar a glicoproteína (NAVARRETE, 2016; AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

3.6 Cultivo

Na universidade de Putra, Malaysia, a espécie vegetal da família *sapotaceae* foi cultivada e os resultados foram publicados. A flor da fruta milagrosa requer 100 dias para se desenvolver de meristema reprodutivo a anestesia completa. Já o desenvolvimento da flor pode ser dividido em seis estágios com base no tamanho e aparência do broto de flores. A fruta com estilo persistente desenvolveu-se e amadureceu 90 dias após a anestesia. A queda de frutas pesadas foi observada entre 40 e 60 dias após a anestesia, o que contribuiu para o conjunto de frutas finais de 5,06% por planta (CHACÓN, 2015; XINGUEI *et al.*, 2016).

Com relação a fertilização, foi empregado um complexo de: NPK Azul (12:12:17 + 2Mg+TE) incluíram nitrogênio (12%), fósforo (5,2%), potássio (14,1%), magnésio (1,2%) e elementos de traço (TE) como ferro, zinco, boro, cobre e manganês foram aplicados mensalmente a 5 g. Um estudo sobre ecologia de polinização é necessário para identificar o polinizador para os frutos milagrosos, tendo em vista a importância na manipulação do carregamento de frutas no futuro. É uma espécie muito promissora, mas um recurso mal estudado. A literatura científica sobre o tipo de polinização para *S. dulcificum* é escassa. No

entanto, as flores são hermafroditas e a espécie é certamente autogâmica (CHACÓN, 2015; XINGUEI *et al.*, 2016; HASSAN, 2016).

O estudo de Akinmoladun *et al.* (2020) apresentou que *S. dulcificum* é produzida e cultivada em grandes quantidades em Taiwan e no Japão devido à característica única de modificação do sabor da fruta. Com relação a temperatura, desenvolve-se idealmente em ambiente com clima que varia entre 30-40 °C. No que se refere ao solo para o cultivo, foi adaptado a um pH ácido entre 4,5-5,8. A mesma, é conhecida por ser propagada pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos e pela Estação Experimental Federal em Porto Rico. Adapta-se melhor à Jamaica, ao sul dos EUA (melhor na Flórida) ou ao Havaí. Com relação ao fruto, cresce em uma única estação, que varia de maio a setembro, embora as bagas sejam geradas durante todo o ano. A planta cresce lentamente e, eventualmente, atinge seis a quinze pés de altura quando totalmente madura.

A espécie, é impossibilitada de suportar condições de solo alcalino e encharcamento. Quanto à floração e a frutificação de *S. dulcificum* geralmente ocorrem duas a três vezes por ano, e se a planta permanecer livre de perturbações, por exemplo, tempo ventoso, pássaros e colheita excessiva pelos humanos, a planta pode dar frutos por 30 a 60 dias. A produção em larga escala desta baga é restrita devido ao crescimento das mudas ser extremamente recalcitrante. Uma planta madura de *S. dulcificum* pode produzir cerca de 12 a 15 kg de frutos maduros anualmente. No entanto, o rendimento é variado e depende da idade da planta, habitat e ramificação (EE *et al.*, 2021).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

Para a construção do estudo foi realizada uma revisão integrativa (RI) da literatura, a fim de compilar e sintetizar informações disponíveis em bases de dados eletrônicas tendo em vista o uso para a formação, tanto dados e informações mais amplas, como também dados qualitativos e/ou quantitativos (ANDRADE JÚNIOR *et al.*, 2021). A primeira etapa, foi caracterizada pela elaboração da questão norteadora seguinte: “Existe potencial terapêutico na espécie vegetal *Synsepalum dulcificum*?” Partindo-se desse pressuposto, iniciou-se a pesquisa de evidências.

4.1.1 Estratégia de busca

A busca de material ocorreu nos meses de março a agosto de forma sistemática, nas bases de dados científicos seguintes: US National Library of Medicine (PubMed), Portal de Periódicos CAPES, Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), ScienceDirect, Google Acadêmico e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Sendo selecionados trabalhos nos idiomas inglês, português, espanhol e francês sob uso das palavras chaves: *Synsepalum dulcificum*, diabetes mellitus, uso terapêutico, fruto do milagre, miraculina, morfologia e composição química.

Tendo como critério de busca, os descritores combinados aos operadores booleanos “ou” / “e” para os descritores em português e “or” / “and”, em inglês, a fim de ampliar o objeto de pesquisa, no período de julho a setembro de 2021. Ressalta-se que todas as pesquisas foram feitas por meio de buscas avançadas.

Os critérios de inclusão para a elaboração do trabalho foram estudos relacionados à espécie e a temática escolhida, sendo levado em consideração a relevância colocada nos títulos e resumos primordialmente, preferencialmente selecionados no intervalo de tempo de 2015-2022. Com relação aos critérios de exclusão, foram excluídos os estudos que não se encaixavam de forma direta ou indireta na pesquisa pretendida.

4.1.2 Extração dos dados

Após as primeiras leituras dos títulos e dos resumos, foi feita a leitura aprofundada para a extração dos dados, tendo como auxílio para condução da pesquisa, o tradutor on-line do

google a fim de compreensão dos estudos publicados em idiomas diferentes do português, e também o auxílio ao entendimento dos dados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 67 artigos identificados a princípio, 18 foram incluídos na amostra final após análise detalhada dos títulos e resumos, sendo excluídos os artigos que não se adequaram ao objetivo deste estudo como configurado abaixo (figura 3). Os estudos selecionados discorrem sobre o potencial terapêutico da espécie, à composição fotoquímica e mecanismos farmacológicos.

Figura 3 - fluxograma de busca e seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria, 2022.

Segue abaixo no quadro 2, um resumo elencando a distribuição dos estudos selecionados relacionados a espécie *Synsepalum dulcificum*, quanto as referências, os títulos, os tipos de estudos (pesquisa ou revisão) e os resultados dos mesmos.

Quadro 2 - Distribuição dos estudos selecionados relacionados a espécie *Synsepalum dulcificum*, quanto a referência, o título, tipo de estudo e resultado

Referência	Título	Tipo de Estudo	Resultado
Ayensu (1972)	Morphology and anatomy of <i>Synsepalum dulcificum</i> (Sapotaceae)	Pesquisa	Nervação foliar na classificação das Sapotaceae, sendo enfatizada com descrição detalhada de <i>S. dulcificum</i> sob auxílio de microscópio ótico
Beaulaton (2017)	Biography of the miraculous berry (<i>Synsepalum dulcificum</i>): travelers on the West African coast to pharmaceutical laboratories"	Revisão	<i>S. dulcificum</i> passou a ser cultivada fora da África, na Ásia e América do Sul; paradoxalmente, na costa do Golfo da Guiné, onde estava particularmente presente nas proximidades das habitações, indicando ser mais rara e menos utilizada na dieta, enquanto o consumo de açúcar aumentou consideravelmente
Xingwei et al. (2016)	Flower Ontogenesis and Fruit Development of <i>Synsepalum dulcificum</i>	Pesquisa	O fruto milagroso exibiu as flores tubulares, no entanto, em condições com menor polinização do vento, é favorecido o tipo de polinização animal; no que se refere ao fruto, a média do conjunto de frutas finais registradas foi de 5,06% por planta; houve desenvolvimento totalmente em 85 dias após a anestesia, e amadurecimento dentro de 5 dias.
Chacón (2015)	Miracle Fruit - Miracle Berry (<i>Synsepalum dulcificum</i> Daniell)-Basic Aspects for Contextualization	Revisão	Possui alta quantidade de polifenóis e fitoquímicos, taxas representativas de vitamina C, ácido fólico; indica detenção de efeito anti-câncero; redução de risco de doenças cardiovasculares, doenças crônicas e neurodegenerativas, possui ação antioxidante, anti-inflamatória e atua na proteção celular; fruta promissora para estudar formas de desenvolvimento da espécie
<i>Continua...</i>			

... Continuação: Quadro 2 - Distribuição dos estudos selecionados relacionados a espécie <i>Synsepalum dulcificum</i> ...			
Referência	Título	Tipo de Estudo	Resultado
Obafemi et al. (2017)	Antidiabetic potential of methanolic and flavonoid-rich leaf extracts of <i>Synsepalum dulcificum</i> in type 2 diabetic rats	Pesquisa	Pode ter uso como adjuvante para o tratamento de pacientes diabéticos com resistência à insulina, pois o fruto tem mostrado ter a capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina; diminuição peso corporal dos animais diabéticos; <i>S. dulcificum</i> é dotada de várias classes de fitoquímicos, como flavonóides, taninos, alcalóides e saponinas
Navarrete (2016)	Determinación de la glucoproteína y sus propiedades en la fruta milagrosa (<i>Synsepalum dulcificum</i>)	Pesquisa	A miraculina é mais estável e doce em pH ácido; para boa conservação da mesma o processo indicado é a liofilização; foi utilizado o método de Biureto, por ser colorimétrico e facilitar a identificação de proteínas e ligações peptídicas tendo como resultado positivo de coloração maior os extratos alcoólicos
Wilfrido (2021)	Desarrollo de un producto a base de la Maceracion de la fruta Milagrosa (<i>SYNSEPALUM DULCIFICUM</i>) para su aplicación en la cocteleria	Pesquisa	A aplicação do fruto milagroso em um coquetel é uma proposta viável dentro do bar de coquetéis; no coquetel, o extrato da fruta milagrosa é tido como um adoçante que substitui o açúcar; as propriedades organolépticas do coquetéis não se alteraram; suas cores permaneceram agradáveis aos olhos; o cheiro predominante dos sabores escolhidos; os sabores foram percebidos como agradáveis, não invasivos e até parecidos como se tivesse açúcar
Akinmoladun et al. (2020)	Benefícios nutricionais, constituintes fitoquímicos, usos etnomedicinais e propriedades biológicas da fruteira milagrosa (<i>Synsepalum dulcificum</i> Shumach. & Thonn. Daniell)	Revisão	Atividades antidiabética com indicação de potencial inibição das enzimas α -amilase e α -glicosidase; outras atividades a saber: anticancerígena, anti-hiperuricêmica, anticonvulsivante, antioxidante, redutora de colesterol e melhoria quebra capilar
<i>Continua...</i>			

... Continuação: Quadro 2 - Distribuição dos estudos selecionados relacionados a espécie <i>Synsepalum dulcificum</i> ...			
Referência	Título	Tipo de Estudo	Resultado
Haddad et al. (2022)	Antihyperglycemic and hepatoprotective properties of miracle fruit (<i>Synsepalum dulcificum</i>) compared to aspartame in alloxan-induced diabetic mice	Pesquisa	O extrato etanólico de FM conteve mais flavonoides e taninos, e apresentou maior atividade sequestrante do radical 1,1-difenil-1-picrilhidrazil (79,61%) em comparação ao extrato aquoso de FM (P < 0,05). A análise por HPLC do extrato etanólico de MF também revelou a presença de 10 antioxidantes, sendo a quercetina o polifenol majoritário; a FM é um anti-hiperglicêmico eficaz com propriedades hepatoprotetoras
EE et al. (2021)	Deciphering <i>Synsepalum dulcificum</i> as an Arising Phytotherapy Agent: Background, Phytochemical and Pharmacological Properties with Associated Molecular Mechanisms	Revisão	Detém várias classes de fitoquímicos, como flavonóides, taninos, alcalóides e saponinas; potente atividades antioxidante, antidiabética, antimicrobiana, anticancerígena, anti-hiperuricemia, hepatoprotetora, anti-hiperlipidemia e anticonvulsivante com menor toxicidade demonstrada; nenhum rato morreu após a administração oral do extrato da polpa em doses de até 5.000 mg/kg; a análise dos parâmetros bioquímicos mostrou que o extrato a 100 mg/kg reduziu significativamente (p<0,05) os níveis séricos de bilirrubina, ALT e glicose após 14 dias
Fazilah et al. (2020)	Anti-diabetic properties of <i>Synsepalum dulcificum</i> and its potential inclusion in functional yogur	Pesquisa	Extratos da polpa da FM contiveram atividade antidiabética significativamente (P<0,05) maior do que as demais partes da planta e propriedades antidiabéticas mais fortes do que a droga padrão, acarbose e, portanto, foi escolhida para ser incorporada ao iogurte; possui atividade inibidora de α -amilase e de α -glicosidase
<i>Continua...</i>			

... Continuação: Quadro 2 - Distribuição dos estudos selecionados relacionados a espécie <i>Synsepalum dulcificum</i> ...			
Referência	Título	Tipo de Estudo	Resultado
Tafazoli et al.(2019)	Miraculin safety assessment using in silico and in vitro digestibility analyzes	Pesquisa	A miraculina não representa risco de alergia ou toxicidade para humanos, com baixo potencial de reatividade cruzada com outros alérgenos; o estudo sensorial, caracterizando a atividade do receptor gustativo da miraculina, mostrou que o efeito modificador do sabor da miraculina na concentração pretendida para o desenvolvimento do produto, tem um rápido início e desaparecimento sem impacto dessensibilizante no receptor
Swamy et al. (2014)	The Clinical Effects of <i>Synsepalum dulcificum</i> : A Review.	Revisão	O efeito sobre os receptores gustativos, resultando na sensação de doce quando substâncias com conteúdo ácido foram ingeridas; atividade antioxidante, redução da proliferação de células malignas in vitro
Han, Wu e Wang (2018)	Modulatory effects of miracle fruit ethanolic extracts on glucose uptake through the insulin signaling pathway in C2C12 mouse myotubes cells	Pesquisa	Comparado com a metformina, o extrato de FM aumentou significativamente a ingestão de 2-(N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-il)amino)-2-desoxiglicose (2-NBDG); também aumentou as expressões do receptor de insulina, fosfatidilinositol 3-quinase e transportador de glicose
López et al. (2020)	Cambio positivo en la palatabilidad de la fórmula metabólica con el uso de la proteína miraculina en pacientes con errores innatos del metabolismo y adultos sanos	Pesquisa	Após a ingestão de miraculina, 57% dos pacientes ($Z \leq -1,89$ $p=0,059$) e adultos saudáveis ($Z \leq -2,31$ $p=0,021$) tiveram uma mudança positiva na percepção do paladar
<i>Continua...</i>			

... *Continuação: Quadro 2 - Distribuição dos estudos selecionados relacionados a espécie *Synsepalum dulcificum*...*

Referência	Título	Tipo de Estudo	Resultado
Tchokponhoué et al., (2021)	Comparative analysis of management practices and end-users' desired breeding traits in the miracle plant [<i>Synsepalum dulcificum</i> (Schumach & Thonn.) Daniell] across ecological zones and sociolinguistic groups in West Africa.	Pesquisa	Práticas de manejo mais frequentes observadas, empregues na espécie foram capina, adubação e poda, que foram aplicadas por 75,66%, 27,33% e 16,66%; primeiro estudo a analisar as práticas de manejo e preferência de características de reprodução por usuários finais em <i>S. dulcificum</i>
Resnik; Resnik; Resnik (2021)	USO DE ÓLEO DE SEMENTE DE <i>SYNSEPALUM DULCIFICUM</i> COMO UM INGREDIENTE ATIVO	Pesquisa	Os extratos de FM podem ser obtidos a partir da semente, da casca, ou polpa, e usados individualmente ou em combinação com uma composição para administração usando qualquer método potencial ou disponível de sistema de entrega tópica; possui propriedade antioxidante e regeneradora
Xingwei et al. (2016)	Flower Ontogenesis and Fruit Development of <i>Synsepalum dulcificum</i>	Pesquisa	A fruta foi desenvolvida e amadurecida em 90 dias; a frutificação final em média foi de 5,06% por planta

Fonte: dados da pesquisa 2022.

Do total de estudos numerados acima relacionados à espécie aqui exposta, no que concerne ao idioma, apenas um estudo foi publicado em português e mais precisamente no Brasil, enquanto que a maioria (13 estudos) foram publicados na língua inglesa e 4 na língua espanhola. Dado isto, pode-se fazer alusão a um aspecto importante, que se dá pela escassez de conhecimento e publicações no Brasil sobre a mesma, uma vez que o país tem uma significativa participação no agronegócio, e esta espécie se enquadra em potencial promissora para tal, tendo em vista que a sua produção traria benefícios para o agronegócio, indústrias farmacêuticas e pesquisas científicas. Outrossim, estudos de revisão como o aqui proposto são fundamentais ao desenvolvimento científico sob investigação, pois permitem que, a partir de uma síntese sistemática das publicações sobre um tema, surja um entendimento maior sobre tal e para direções de futuros estudos (KITCHENHAM, 2004; CHACÓN, 2015; COSTA *et al.*, 2017; OBAFEMI *et al.*, 2017).

O quadro 3 apresenta um resumo no tocante à prospecção dos atuais e potenciais usos da espécie vegetal.

Quadro 3 - Resumo ilustrativo da prospecção dos usos atuais e potenciais da espécie *S. ducificum*

Usos atuais e potenciais usos da espécie <i>S. ducificum</i>	Referência
Culinária; adoçante	AYENSU (1972); LÓPEZ <i>et al.</i> , (2020); XINGUEI <i>et al.</i> , (2016); LÓPEZ <i>et al.</i> , (2020); WILFRIDO (2021);
Cosmético	RESNICK; RESNICK; RESNICK (2021)
Antioxidante	SWAMY <i>et al.</i> , (2014); CHACÓN (2015); OBAFEMI <i>et al.</i> , (2017); AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); HADDAD <i>et al.</i> , (2022); EE <i>et al.</i> , (2021)
Antidiabético	SWAMY <i>et al.</i> , (2014); XINGWEI <i>et al.</i> , (2016); OBAFEMI <i>et al.</i> , (2017); DOMINIQUE (2017); HAN, WU e WANG (2018); AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); FAZILAH <i>et al.</i> , (2020); EE <i>et al.</i> , (2021); HADDAD <i>et al.</i> , (2022)
Anticancerígeno	SWAMY <i>et al.</i> , (2014); CHACÓN (2015); DOMINIQUE (2017); AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); EE <i>et al.</i> (2021)
Anti-inflamatório	EE <i>et al.</i> , (2021)
Antimicrobiano	EE <i>et al.</i> , (2021)
Regenerativo	RESNICK; RESNICK; RESNICK (2021);
Anti-hiperuricemia	AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); EE <i>et al.</i> , (2021)
Anti-hiperlipidemia	HAN; WU; WANG (2018); AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); HUANG <i>et al.</i> (2020); EE <i>et al.</i> (2021)
Hepatoproteção	EE <i>et al.</i> , (2021)
Anti-hipertriglicemia	EE <i>et al.</i> , (2021)

Fonte: Dados da pesquisa 2022.

Os resultados dos estudos podem ser categorizados para fins de compreensão em alguns aspectos, incluindo as propriedades de modificação do sabor (ocasionada pela miraculina) e possíveis efeitos terapêuticos (relacionados à composição) (SWAMY *et al.*, 2014). Akinmoladun *et al.* (2020) constata pesquisa que avaliou o mecanismo de ação da miraculina em macacos. A mesma, utilizou cinco ácidos diferentes para analisar a taxa de aceitabilidade obtendo resultado positivo, ou seja, ocorreu o aumento de aceitabilidade de ácidos pelos macacos, quando pré-tratados com 0,3-0,5 mg de miraculina. No entanto, a polpa da fruta é a única parte da espécie que contém a glicoproteína e representa apenas 4,44% do peso da fruta fresca.

Similarmente, Swamy *et al.* (2014) realizaram um estudo cruzado randomizado, no qual indivíduos receberam um café da manhã e almoço padrão seguidos de quatro tipos de sobremesas, a saber: picolés normais à base de suco de limão ou adoçados com sacarose e versão de picolé com baixo teor de açúcar (chamado de DIET), com ou sem frutas milagrosas.

Os mesmos foram solicitados a avaliar a aceitabilidade de picolés usando uma escala hedônica, enquanto a doçura e plenitude foram avaliadas usando escalas analógicas visuais, e como resultado foi alegado que, embora não houvesse diferença significativa entre os quatro tipos de sobremesas em termos de aceitabilidade, os indivíduos não diferenciaram o picolé normal da versão DIET misturada com a fruta milagrosa (SWAY *et al.*, 2014).

López *et al.* (2020) indicaram que palatabilidade das fórmulas médicas foi documentada como desagradáveis, sendo necessárias novas opções para melhorar a aceitação e adesão de pessoas com erros inatos de metabolismo (EMI), assim, analisou-se a resposta de percepção gustativa com o uso dos comprimidos de miraculina em pacientes com EIM e adultos saudáveis, por meio de um estudo analítico longitudinal, quase-experimental.

Todos os participantes avaliaram líquidos diferentes (limão, maçã, vinagre de cidra e fórmula médica) antes e depois da administração de comprimidos de miraculina e completou-se um questionário. As respostas sensoriais foram avaliadas usando escalas hedônicas, analisadas com testes não paramétricos para dados, e, sete pacientes com EIM e 14 indivíduos saudáveis foram incluídos. Após a ingestão de miraculina, 57% dos pacientes ($Z \leq -1,89$ $p=0,059$) e adultos saudáveis ($Z \leq -2,31$ $p=0,021$) apresentaram mudança positiva nas suas percepções gustativas (LÓPEZ *et al.*, 2020).

No que concerne a polpa comestível que envolve a semente, é constituída por compostos fenólicos (15,8%), flavonoides (11,9%) e possui uma atividade antioxidante (18,9%), enquanto

a pele contém maiores quantidades de compostos fenólicos (36,7%), flavonóides (51,9%) e, portanto, maior atividade antioxidante (22,6%) do que a polpa . O alto teor de flavonóides na casca e na polpa do fruto milagroso culminou no uso histórico desta fruta como um remédio tradicional para diarreia em humanos e animais na África (AYENSU, 1972; SWAMY *et al.*, 2014; NAVARRETE, 2016; AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

Em 1968, estudiosos elencaram a composição dos aminoácidos de suas proteínas nas quais observou-se que do resíduo total, os aminoácidos presentes são os seguintes: histidina, amônia, arginina, ácido aspártico, treonina, serina, ácido glutâmico, prolina, glicina, alanina, cistina, valina, metionina, isoleucina, tirosina, e fenilalanina. Infelizmente, também mostrou-se que a glicoproteína é bastante lábil e, portanto, difícil de estabilizar. Contudo, investigações ocorreram na China e Taiwan, e determinou-se que a metodologia mais indicada para se aplicar é a liofilização. Vale a ressaltar que essas regiões tornaram-se as principais exportadoras do pó desta fruta (AYENSU, 1972; SWAMY *et al.*, 2014; NAVARRETE, 2016; AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

No estudo de Akinmoladun *et al.* (2020) foi informado que o fruto milagroso contém fitoquímicos que são apontados como antioxidantes potentes, tais como: epicatequina, rutina, quercetina, miricetina, kaempferol, ácido gálico, ferúlico, siríngico, glucósido delfinidina, galactósido cianidina e galactósido malvidina , a-tocotrienol, a- e c-tocoferol e luteína. No mesmo contexto, faz alusão a cor vermelho brilhante da fruta como indicativo da presença de flavonóides, especialmente antocianinas, consideradas como agentes anticancerígenos e quimiopreventivos.

Esse contexto, corrobora o estudo publicado no Brasil por Resnick *et al* (2021) no qual foi desenvolvida uma patente com a espécie vegetal em uma perspectiva cosmética de composições formuladas para administração tópica compreendendo um extrato da semente, da casca, ou polpa da baga da planta, confirmando a constituição supracitada de flavonóides, que por sua vez conferem efeitos anti-inflamatórios e regenerativos, quando utilizados em uma composição tópica.

Segundo pesquisas, as bagas possuem também quantidade apreciável de vitaminas importantes necessárias para uma vida saudável, como vitaminas A envolvida na visão, formação óssea e sistema imunológico saudáveis, vitamina C importante para evitar infecções, vitamina E envolvida na saúde da visão, fertilidade e manutenção da integridade celular, e a vitamina K , que é fundamental para a coagulação do sangue e a saúde dos ossos (AYENSU, 1972; SWAMY *et al.*, 2014; AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

Em meio a esse contexto, a fim de se traçar objetivo com potenciais usos terapêuticos da espécie, foi implementado o uso da cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) em extrato das folhas, e identificou-se alguns princípios ativos pertinentes, a saber: betacaroteno, licopeno, rutina, quercetina, isoquercitrina, quercetina, kaempferol, ácido elágico, metabólitos ácidos da cafeína como o ácido clorogênico; catequina, ácido gálico, epicatequina, assim, foi evidenciada a presença de moléculas com propriedades antioxidantes, hipoglicemiantes e anticancerígenas (OBAFEMI, 2017). Estudos do Instituto de Nutrição e Tecnologia de Alimentos (INTA), destacam o potencial dessas frutas, que contêm muitos micro e macronutrientes (CHACÓN, 2015).

Outrossim, Akinmoladun *et al.* (2020) retrataram que a espécie tem sido considerado como um corante alimentar iminente, visto que produz coloração vermelha alaranjada quando adicionado à água gaseificada e solução de açúcar, valendo a pena ressaltar que foi categorizado como aditivo pela Food and Drug Administration dos EUA. Outro fato relevante em meio a culinária, é que os adoçantes artificiais foram associados a muitos efeitos colaterais, a fruta milagrosa atraiu a atenção dos fabricantes dos adoçantes.

No Japão, a fruta milagrosa é popular entre pacientes com diabetes e obesidade no corroborando com estudos em camundongos na qual uma mistura constituída pela fruta milagrosa, carambola, abóbora e mamão foi constatado que poderia aumentar a função imunológica (AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

Ao longo dos anos, a espécie *S. dulcificum* tem sido usada como um remédio tradicional para o tratamento não limitado da diabetes, malária, dor de estômago, obesidade, anemia e doenças da próstata (ACHIGAN-DAKO *et al.*, 2015). No entanto, suas aplicações tradicionais foram registradas principalmente em livros de ervas locais ou apenas transmitidos verbalmente de uma geração para outra EE *et al.* (2021).

Diferentes atividades farmacológicas de *S. dulcificum* têm sido relatadas na literatura, o que justifica alguns de seus usos etnomedicinais, dentre essas atividades farmacológicas ressalta-se antidiabética, anticancerígena e antioxidante (AKINMOLADUN *et al.*, 2020; NIU; NI; LIU, 2020).

Com relação a hiperglicemia, há o aumento de mediadores inflamatórios e também glicação de proteínas, gerando inativação funcional destas, assim como auto-oxidação das partículas de glicose, compilando para formação de radicais livres, que implicam na destruição e a disfunção de células, como as β -pancreáticas, produtoras de insulina. Gera-se, deste modo, uma importante alteração sistêmica, que não pode ser compensada pelo sistema antioxidante, o

qual elimina radicais livres do organismo (GOMES; ACCARDO, 2018; FAZILAH *et al.*, 2020).

Em vista disso, tem-se a falha de processo, denominada estresse oxidativo. Posto isso, tem havido um enorme interesse no desenvolvimento de medicamentos alternativos para diabetes, especificamente a triagem de fitoquímicos com a capacidade de retardar ou prevenir a absorção de glicose (GOMES; ACCARDO, 2018; FAZILAH *et al.*, 2020).

Com relação a atividade antioxidante, a pesquisa de Akinmoladun *et al.* (2020), relacionou antioxidantes com prevenção de danos deletérios que causam estresse oxidativo, e em conformidade a isso, as atividades antioxidantes e de eliminação de radicais *in vitro* dos extratos metanólicos de polpa da fruta do milagre, foram avaliadas e confirmadas, através dos métodos de ABTS (2,2'-azino-bis(ácido 3-metil 49 benzotiazolina-6-sulfônico) e DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil) atividades sequestrantes de radicais, bem como poder antioxidante redutor férrico; descobriu-se que a amostra reduziu a oxidação de ácidos graxos poli-insaturados em óleo de peixe. Portanto, a espécie pode servir como uma fruta rica em antioxidantes capaz de facilitar a promoção da saúde. As atividades antioxidantes estabelecidas de extratos de partes de plantas de *S.dulcificum* podem ser devidas a flavonóides e fenóis que foram isolados de frutas, corroborando com a pesquisa de EE *et al.* (2021).

No que concerne aos efeitos hipoglicemiantes, de acordo com EE *et al.* (2021) constataram, utilizando extratos de frutas e folhas de *S. dulcificum* e comparado-os com controle positivo de metformina. Dada a potente propriedade antidiabética dos extratos de folhas de *S. dulcificum* em ratos, os possíveis mecanismos moleculares subjacentes também foram investigados por Obafemi *et al.* (2019).

Os resultados *in vivo* mostraram que os extratos atenuaram os níveis de Hemoglobina glicada (HbA1c), interleucina sérica (IL)-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em ratos diabéticos. O extrato de fruta, extrato de semente e controle positivo, metformina, foi testado nas células C2C12 de mioblastos diferenciados de camundongos com ou sem a presença de insulina. O tratamento com extrato de frutas aumentou a expressão do receptor de insulina em células C2C12 (OBAFEMI *et al.*, 2019; HAN *et al.*, 2019).

Os resultados de um estudo sensorial, caracterizando a atividade do receptor gustativo da miraculina, mostraram que o efeito modificador do sabor da miraculina na concentração pretendida para o desenvolvimento de um produto, tem um rápido início e desaparecimento sem impacto dessensibilizante no receptor (TAFAZOLI *et al.*, 2019).

Em conformidade, uma pesquisa realizada por Haddad *et al.* (2022) a fim de avaliar o potencial anti-hiperglicêmico da fruta milagrosa (FM) como também sua preservação hepática em comparação ao aspartame (adoçante), em camundongos diabéticos induzidos por aloxana. Como resultado, na administração subcrônica do extrato etanólico de FM ocorreu melhora da hiperglicemia nos camundongos em comparação ao aspartame.

Além disso, o tratamento com aspartame elevou significativamente ($P < 0,05$) o nível de alanina aminotransferase e observou-se efeitos destrutivos na análise de histopatologia hepática; entretanto, a arquitetura hepática foi restaurada por baixas e altas doses de MF, e a conclusão obtida foi que a FM é anti-hiperglicêmica eficaz detentora de propriedades hepatoprotetoras, podendo ser utilizada como um adoçante alternativo mais saudável como alternativa no lugar do aspartame para bebidas ácidas (HADDAD *et al.*, 2022; TAPIA ALARCÓN, 2014).

Fazilah *et al.* (2020) efetivaram um estudo com objetivo de avaliar evidências *in vitro* para a potencial inibição das enzimas α -amilase e α -glicosidase, seguida pela inclusão dos extratos de *Synsepalum dulcificum* em iogurte para melhorar as propriedades terapêuticas do iogurte. Como resultado, os extratos de polpa continham atividade antidiabética significativamente ($P < 0,05$) maior do que as demais partes da planta.

Mais interessante, a polpa da FM também apontou propriedades antidiabéticas mais fortes do que a droga padrão, acarbose e, portanto, foi escolhida para ser incorporada ao iogurte. O iogurte *S. dulcificum* apresentou atividade antidiabética maior ($P < 0,05$) do que o iogurte natural durante todo o período de armazenamento, com as maiores atividades inibitórias de α -glicosidase e α -amilase, logo, a polpa de *S. dulcificum* pode ser desenvolvida como fator funcional com atividades antidiabéticas na aplicação de alimentos (FAZILAH *et al.*, 2020).

Similarmente, Han, Wu e Wang (2018) analisaram células semeadas em placas, incubadas com ou sem insulina, tendo como resultados promissores a atividade de eliminação de radicais DPPH com uso do extrato FM ocorrendo, e em comparação com as células de controle, os extratos de frutas milagrosas induziram a captação de glicose nas células com ou sem tratamento com insulina.

Outrossim, o efeito hepatoprotetor da FM, foi pesquisado e investigou-se o efeito do extrato metanólico da FM em marcadores de hepatotoxicidade induzida por ácido tricloroacético em rato albino. E, experimentalmente, os ratos foram administrados com 25 a 200 mg/kg de extratos por 14 dias. Após o período de tratamento, os níveis de bilirrubina total nos ratos tratados diminuíram significativamente em comparação com os ratos não tratados

($p < 0,05$). Os resultados mostraram ainda que o extrato a 50 mg/kg pode suprimir os níveis séricos de fosfatase alcalina (ALP) e alanina aminotransferase (ALT), mas não para aspartato aminotransferase (AST) (EE *et al.*, 2021).

No tocante a propriedade anticancerígena de *S. dulcificum*, os efeitos citotóxicos de extratos etanólicos e metanólicos de frutos, folhas e caules de *S. dulcificum* foram investigados em células de câncer de cólon humano HCT-116 e HT-29. A avaliação foi realizada usando qRT PCR e ensaio de viabilidade celular PrestoBlue®. E os resultados indicaram que o caule metanólico, o caule etanólico e os extratos etanólicos de bagas exibiram efeitos citotóxicos nas células HCT-116 e HT-29. Os valores de IC50 determinados para esses três extratos foram de potência semelhante ao agente quimioterápico positivo, bleomicina (33,57 µg/mL) em células HCT-116. Descobriu-se ainda que o efeito citotóxico era devido à indução de apoptose associada ao aumento da expressão dos genes c-fos e c-jun

(CHACÓN, 2015; EE *et al.*, 2021).

Vale salientar que os compostos isolados como (+)-epi-siringaresinol e (+)-siringaresinol foram relatados como possuindo atividades antienvhecimento e antioxidantes assim como o potencial para inibir células de câncer de pele humana *in vitro*. Correspondentemente, (+)-epi-siringaresinol, 4-acetonil-3,5-dimetoxi-p-quinol, ácido trans-p-cumárico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido cis-p-cumárico, ácido vanílico e N-cis -feruloiltiramina reduz a atividade da tirosinase do cogumelo, conseqüentemente, tem um potencial ilimitado para inibir a síntese de melanina, podendo ter uso no tratamento de hiperpigmentação. Da mesma forma, o β -sitosterol e o estigmasterol apresentam propriedades anti-inflamatórias, antineoplásicas, antipiréticas e atividade imunomoduladora em animal (AKINMOLADUN *et al.*, 2020).

O extrato de FM também foi apontado em um estudo pré-clínico com potencial uso na redução de uricemia, no qual um dos mecanismos causais da hiperuricemia consiste na produção de espécies celulares reativas de oxigênio pela xantina oxidase, que corresponde a uma enzima chave no metabolismo das purinas, que está ativamente envolvida na formação de ácido úrico. Como resultado, todos os extratos reduziram significativamente os níveis séricos de ácido úrico e bloquearam a atividade da xantina oxidase *in vitro* e inibiram o estresse oxidativo induzido por urato monossódico em macrófagos RAW264.7 (EE *et al.*, 2021).

Recentemente, um estudo afirmou que o *S. dulcificum* também possuía o efeito terapêutico na redução dos níveis de colesterol em hamsters alimentados com uma dieta de controle de colesterol. Cada grupo de hamsters foi alimentado com dieta controle ou dieta

experimental composta por 2% de extrato etanólico de folhas, 2% de extrato aquoso de folhas, 2% de extrato etanólico de sementes, 2% de extrato aquoso de sementes ou 2% de polpa seca, por seis semanas. Ao final do estudo, os resultados demonstraram que dietas experimentais contendo extratos etanólicos e aquosos de folhas e sementes suprimiram a elevação do colesterol plasmático total (EE *et al.*, 2021).

Em seguida, no quadro 4, se apresenta um resumo das atividades farmacológicas, do tipo de modelo de estudo, da parte da planta elencada e os referentes estudos.

Quadro 4 - resumo das atividades farmacológicas, tipos de modelos estudados, partes da espécie vegetal estudada, solvente de extrato de fito moléculas

Atividade Farmacológica	Tipo de Modelo	Parte da Planta	Referência
Antioxidante	<i>In vitro</i> ; <i>in vivo</i>	Fruta, casca, semente, polpa	SWAMY <i>et al.</i> , (2014); CHACÓN (2015); OBAFEMI <i>et al.</i> , (2017); AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); HADDAD <i>et al.</i> , (2022); EE <i>et al.</i> , (2021)
Antidiabética	<i>In vitro</i> ; <i>in vivo</i>	Fruta, folha, polpa	SWAMY <i>et al.</i> , (2014); XINGWEI <i>et al.</i> , (2016); OBAFEMI <i>et al.</i> , (2017); JUHÉ- BEAULATON (2017); HAN, WU e WANG (2018); AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); FAZILAH <i>et al.</i> , (2020); EE <i>et al.</i> , (2021); HADDAD <i>et al.</i> , (2022)
Anticâncer	<i>In vitro</i>	Fruta, folha, caule	SWAMY <i>et al.</i> , (2014); CHACÓN (2015); JUHÉ- BEAULATON (2017); AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); EE <i>et al.</i> (2021)
Antimicrobiana	<i>In vitro</i>	Folha	EE <i>et al.</i> , (2021)
Anti-hiperuricemia	<i>In vitro</i> ; <i>in vivo</i>	Fruta	AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); EE <i>et al.</i> , (2021)
Hepatoproteção	<i>In vivo</i>	Fruta	EE <i>et al.</i> , (2021)
Anti-hiperlipidêmica	<i>In vivo</i>	Polpa, folha, semente	HAN, WU e WANG (2018); AKINMOLADUN <i>et al.</i> , (2020); HUANG <i>et al.</i> , (2020); EE <i>et al.</i> , (2021)

Fonte: Dados da pesquisa, 2022

Além do supra exposto, compreender as características de melhoramento preferidas dos usuários finais e as práticas de manejo de plantas é fundamental para definir objetivos de

melhoramento sólidos e implementar um programa de melhoria de plantas bem-sucedido, uma vez que esse conhecimento é escasso para *Synsepalum dulcificum*, uma espécie de frutífera órfã promissora em todo o mundo (TCHOKPONHOUÉ *et al.*, 2021).

Com relação às práticas de manejo mais frequentes observadas no cultivo da espécie, destacaram-se três, capina, adubação e poda, que foram aplicadas por 75,66%, 27,33% e 16,66% dos entrevistados, respectivamente. No que concerne as principais características de reprodução desejadas por esses usuários finais tem-se, em ordem decrescente de importância, tamanho grande do fruto, frutificação precoce, alta produção de frutos (para agricultores); tamanho grande da fruta, alto teor de miraculina da fruta, frescor da fruta (para consumidores finais); e alto teor de miraculina do fruto, tamanho grande do fruto, alta proporção de frutos comestíveis (para empresas processadoras) (TCHOKPONHOUÉ *et al.*, 2021).

Diante do supra exposto, tem-se a fitoterapia, denominação designada aos usos terapêuticos que utilizam os medicamentos cujos constituintes ativos são PM (plantas medicinais) ou DV (derivados vegetais), que tem a sua origem no conhecimento e no uso popular. Ressalta-se que qualquer medicamento, o uso de plantas medicinais precisa ser acompanhado por profissional capacitado, especialmente farmacêutico, para garantir o uso racional e seguro das mesmas (TRINDADE *et al.*, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) todo e qualquer vegetal, que possui em um ou mais órgãos, propriedades terapêuticas, podem ser agregados para fins medicinais. É imprescindível a valorização do uso popular de medidas alternativas para tratamentos terapêuticos, sobretudo, existe a necessidade do acompanhamento do farmacêutico para resolver e prever possíveis intoxicações e interações que podem vir a ocorrer tendo em vista que majoritariamente, a população entende que as PM não apresentam quaisquer malefícios, como efeitos adversos e doses tóxicas, o que se tornou preocupante já que o número de casos nesse sentido, por esta classe e seus derivados tem aumentado significativamente (XAVIER; NUNES, 2018).

Com relação ao potencial alergênico e toxigênico da miraculina, foi aferido empregando bioinformática *in vitro* e em *in silico*, e como resultado foi constatado que a mesma não representa risco de alergia ou toxicidade para humanos, bem como possui baixo potencial de reatividade cruzada com outros alérgenos (TAFAZOLI *et al.*, 2019).

6 CONCLUSÃO

As informações elencadas na presente revisão, apontam para alguns aspectos pertinentes como por exemplo, o fato de que o Brasil é apontado como detentor de grande biodiversidade, contudo, a espécie *S. dulcificum* não é conhecida tampouco tem seu cultivo difundido. Possui a glicoproteína miraculina que provoca a sensação doce em detrimento de consumos de ácidos e substâncias pouco palatáveis, podendo nesse sentido ter o seu uso aplicado como coadjuvante à perda de peso, ao tratamento da diabetes mellitus, entre outros.

Além do mais, com relação à constituição fitoquímica, tem importantes substâncias antioxidantes, podendo também ser utilizada nesse sentido, para tratamento da DM, tendo em vista o quadro da constante inflamação da pessoa portadora de DM. Concernente, mecanismos foram apontados como potenciais para redução da glicemia. Logo, a espécie é promissora para uso hipoglicemiante, antioxidante, hepatoprotetor, etc.

Outrossim, é importante que se ressalte a necessidade de se explorar cientificamente a espécie vegetal a fim de que haja orientações de saúde, especialmente, pelo profissional farmacêutico que possui conhecimento técnico para orientação quanto ao uso correto de espécies vegetais e esclarecimento quanto aos efeitos e interações.

REFERÊNCIAS

- AKINMOLADUN, Afolabi Clement; ADETUYI, Aanuoluwapo Ruth Adetuyi; KOMOLAFE, Kayode; OGUNTIBEJU, Oluwafemi Omoniyi. Nutritional benefits, phytochemical constituents, ethnomedicinal uses and biological properties of Miracle fruit plant (*Synsepalum dulcificum* Shumach. & Thonn. Daniell). *Heliyon*. v. 6, p. 1-8, 21 dez. 2020.
- AYENSU. E. S. Morphology and anatomy of *Synsepalum dulcificum* (Sapotaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 65(2), 179–187, 1972. DOI:10.1111/j.1095-8339.1972.tb00932.x Disponível em: <<https://academic.oup.com/botlinnean/article-abstract/65/2/179/2725842?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 20 abr. 2022.
- BERTONHI, Laura Gonçalves; DIAS, Juliana Chioda Ribeiro. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. **Revista Ciências Nutricionais Online**, [s. l.], v. 2, ed. 2, p. 1-10, 16 mar. 2018.
- DE CARVALHO, Adjaneide Cristiane; OLIVEIRA, Alceu Alves Da Silva; SIQUEIRA, Lidiany Da Paixao. Plantas medicinais utilizadas no tratamento do Diabetes Mellitus: Uma revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, ed. 3, p. 12873-12894, 11 jun. 2021.
- COSTA, Amine Farias; FLOR, Luísa Sorio; CAMPOS, Monica Rodrigues; DE OLIVEIRA, Andreia Ferreira; COSTA, Maria De Fátima Dos Santos; DA SILVA, Raulino Sabino; LOBATO, Luiz Claudio da Paixão; SCHRAMM, Joyce Mendes De Andrade. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, [S. l.], p. 1-14, 30 abr. 2017.
- DA COSTA, Jorge Carlos; PAGOTTO, Mario Celso; CASAS, Carmen Nila Phang Romero; VARGAS, Marmo Antônio; BARROS, José Celestino; BERMUDEZ, Jorge Antonio Zepeda. Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. **RECIIS - Revista Eletrônica de Comunicação Informação Inovação em Saúde**. Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 443-460, dez. 2014.
- CHACÓN, Jaime Ricardo Laguna. Miracle Fruit - Miracle Berry (*Synsepalum dulcificum* Daniell)-Basic Aspects for Contextualization. **Journal of Investment and Management**, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 330-333, 27 ago. 2015.
- CHATAGNIER, Ethan. “Miracle Fruit.” **New England Review(1990)**, vol. 37, n. 4, p. 148–57, 2016.
- CUNHA, Anna Clara; MAGALHÃES, Deisy Aila. **USO DO ANTIOXIDANTE FLAVONÓIDES COMO INIBIDOR RADICALAR EM SISTEMAS BIOLÓGICOS**. Artigo Científico (Bacharelado Farmácia) - Faculdade Guanambi - FG, Guanambi - FG, 2021.
- ACHIGAN-DAKO, Enoch G; TCHOKPONHOUE, Dédeu A; TCHOKPONHOUE, N'DANIKOU; GABAUER Jens; VODOUHÉ, Raymond S. N'Danikou, S. *et al*. Conhecimento atual e perspectivas de melhoramento da planta milagrosa *Synsepalum dulcificum* (Schum. et Thonn.) Daniell. **Recursos Genéticos e Evolução das Culturas**, v. 62, p. 465–476, 18 fev 2015.

DE MORAES, Désiré Paula Barros; VAZ, Gleicy Kelen Silveira Arante; DE CASTRO, Geane Freitas Pires. APORTE FARMACÊUTICO A PORTADORES DE DIABETES TIPO II. **Revista Transformar**, v. 10, p. 152-169, 2017.

DOMINIQUE, Juhé-Beaulaton. Biography of the miraculous berry (*Synsepalum dulcificum*): travelers on the West African coast to pharmaceutical laboratories". **Materia medica on the move II, Utrecht University Descartes Centre, Huygens/ING, and Naturalis Biodiversity Centre**, Amsterdam, Netherlands, Oct 2017.

EE. Jia Wer; VELAGA, Appalaraju; GUAD, Rhanye Mac; SUBRAMANIYAN, Vetriselvan; FULORIA, Neeraj Kumar; FULORI, Shivkanya; CHOY, Ker Woon; WU, Yuan Seng. Deciphering *Synsepalum dulcificum* as an Arising Phytotherapy Agent: Background, Phytochemical and Pharmacological Properties with Associated Molecular Mechanisms: (Mentafisir *Synsepalum dulcificum* sebagai Agen Fitoterapi yang semakin Meningkatkan: Latar Belakang, Sifat Fitokimia dan Farmakologi dengan Mekanisme Molekul Berkaitan). *Sains Malaysiana*, [S. l.], v. 1, p. 199-208, 19 maio 2021.

EGAN, Aoife M; DINNEEN, Seán F. **What is diabetes? Medicine**. DIABETES: BASIC FACTS, [S. l.], p. 1-4, 2018.

FAZILAH, N F; ARIF, A. B; KHAYAT, M E; HALIM, M. Anti-diabetic properties of *Synsepalum dulcificum* and its potential inclusion in functional yogurt. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, [S. l.], p. 1-8, 2020.

GOMES, Bárbara Festa; ACCARDO, Camila De Melo. Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes mellitus. *REVENDO CIÊNCIAS BÁSICAS, Einstein*, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 1-5, 29 nov. 2018.

HADDAD, Susan G; MOHAMMAD, Maria; RAAFAT, Karim; SALEH, Fatima A. Antihyperglycemic and hepatoprotective properties of miracle fruit (*Synsepalum dulcificum*) compared to aspartame in alloxan-induced diabetic mice. **Journal of Integrative Medicine**, [S. l.], v. 18, p. 514-521, nov. 2022.

HAN, Yin-Chun; WU, Ju-Yu; WANG, Chin- Kun. Modulatory effects of miracle fruit ethanolic extracts on glucose uptake through the insulin signaling pathway in C2C12 mouse myotubes cells. **Food Science e Nutrition**, [S. l.], v. 7, p. 1035-1042, 5 dez. 2018.

LÓPEZ, Lizbeth; VELA, Marcela; IBARRA, Isabel; DÍAZ, Luisa; BELMONT, Leticia; GUILLÉN, Sara. Cambio positivo en la palatabilidad de la fórmula metabólica con el uso de la proteína miraculina en pacientes con errores innatos del metabolismo y adultos sanos. **Revista Chilena de Nutrición**, Santiago - Chile, v. 47, ed. 5, p. 801-807, setembro 2020.

MARMITT, Diorge Jônatas; REMPEL, Claudete; GOETTERT, Marcia Inês; E SILVA, Couto Amanda Do Couto. REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A PRODUÇÃO CIENTÍFICA DE PLANTAS MEDICINAIS DA RENISUS VOLTADAS AO DIABETES MELLITUS. **Revista Caderno Pedagógico**, [S.l.], v. 12, n. 1, maio 2015.

NAVARRETE, Ana Rosa Jouvin.. **“Determinación de la glucoproteína y sus propiedades en la fruta milagrosa (*Synsepalum dulcificum*)”**. Trabalho de Conclusão de Curso (3 nível e engenheiro químico) - FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA., Guayaquil, 2016.

OBAFEMI, T O; AKINMOLADUN, A C; OLALEYE, M T; AGBOADE, Stephen O; ONASANYA, A. A. Antidiabetic potential of methanolic and flavonoid-rich leaf extracts of *Synsepalum dulcificum* in type 2 diabetic rats. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v. 8, pag 238–246, 2017.

RESNICK, Elizabeth; RESNICK, Lionel; RESNICK, Adam. **USO DE ÓLEO DE SEMENTE DE *SYNSEPALUM DULCIFICUM* COMO UM INGREDIENTE ATIVO**
Depósito: 12 set. 2013. Concessão: 18 maio 2021.

SWAMY, Kaki. B; HADI, Suwaibah Abd; SEKARAN, Muniandy; PICHKA, Mallikarjuna Rao. The Clinical Effects of *Synsepalum dulcificum*: A Review. **JOURNAL OF MEDICINAL FOOD**, [S. l.], p. 1165-1169, 10 ago. 2014.

TAFAZOLI, Shahrzad; VO, Trung; ROBERTS, Ashley; RODRIGUEZ, Chester; VIÑAS, René; MADONNA, Michael E; CHIANG, Yi-Hsuan; NORONHA, Juliana W; HOLGUIN, Johnathan C; RYDER, Jason A; PERLSTEIN, Alan. Miraculin safety assessment using in silico and in vitro digestibility analyzes. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 133, p. 1-2, 14 ago. 2019.

TAPIA, Alarcon Víctor Alexis. **Estudio investigativo sobre la fruta “Milagrosa” (*Synsepalum dulcificum*) y su aplicación en la gastronomía**. Trabalho de conclusão de curso (ADMINISTRADOR GASTRONÓMICO) - UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA EQUINOCCIA. Quito-Ecuador, 2014.

TRINDADE, Marianne Trindade; BEZERRA, Natalia Neiva; STARLING, Patricia Soares; VIANA, Eliene Da Silva. M; TORRES, Simone Angélica Menezes; GUSMAN, Grasielle. Soares. ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA FITOTERAPIA. **Revista Científica Univiçosa**, Viçosa-MG, v. 10, n. 1, p. 1-7, 30 dez. 2018.

TCHOKPONHOUE. Dédéou A; ACHIGAN-DAKO, Enoch G; N'DANIKOU, Sognigbé; NYADANU, Daniel; KAHANE. Remi; ODINDO, Alfred O; SIBIYA, J. Comparative analysis of management practices and end-users' desired breeding traits in the miracle plant [*Synsepalum dulcificum* (Schumach & Thonn.) Daniell] across ecological zones and sociolinguistic groups in West Africa. **Journal of Etnobiology and Ethnomedicine**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1-20, 19 jun. 2021.

WILFRIDO, Chevez Avilés Leonardo. **Desarrollo de un producto a base de la Maceracion de la fruta Milagrosa (*SYNSEPALUM DULCIFICUM*) para su aplicación en la cocteleria**. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura en Gastronomía) - UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL, Guayaquil, 2021.

XAVIER, Adriana Tosta; NUNES, Jucélia Da Silva. TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS COM PLANTAS MEDICINAIS. **Revista Científica FAEMA**, [S. l.], v. 9, n. ed esp, p. 603-609, 15 jul. 2018.

XINGWEI, Chen; ABDULLAH, Thohirah Lee; TAHERI, Sima; ABDULLAH, Nur Ashikin Psyquay; HASSAN, Siti Aishah. Flower Ontogenesis and Fruit Development of *Synsepalum dulcificum*. **American Society for Horticultural Science**, [S. l.], v. 51, n. 6, p. 1-6, jun. 2016.