



COMPOSTOS NATURAIS INIBIDORES DE ALFA-AMILASE PARA DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL DE PRODUTOS FUNCIONAIS AGROINDUSTRIAIS ANTIDIABÉTICOS: REVISÃO INTEGRATIVA

COMPUESTOS NATURALES INHIBIDORES DE ALFA-AMILASA PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE DE PRODUCTOS FUNCIONALES AGROINDUSTRIALES ANTIDIABÉTICOS: REVISIÓN INTEGRATIVA

NATURAL COMPOUNDS AS ALPHA-AMYLASE INHIBITORS FOR THE SUSTAINABLE DEVELOPMENT OF ANTIDIABETIC FUNCTIONAL AGROINDUSTRIAL PRODUCTS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Apresentação: Comunicação Oral

Kíria Hellen Santos Ferreira¹; Beatriz do Nascimento Oliveira²; Aryanna Sany Pinto Nogueira Costa³ Ellen dos Santos Silva Barros⁴; Emeson Farias Araujo Santos⁵

DOI: <https://doi.org/10.31692/VICIAGRO.0201>

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 é uma das principais doenças metabólicas de impacto global, caracterizado por hiperglicemia crônica resultante de resistência à insulina e/ou deficiência em sua secreção. Uma das estratégias promissoras para o controle glicêmico pós-prandial envolve a inibição da enzima alfa-amilase, responsável pela degradação do amido em açúcares simples. Neste contexto, compostos naturais vêm sendo amplamente estudados como alternativas seguras e eficazes aos fármacos sintéticos tradicionais, como a acarbose, que frequentemente causam efeitos adversos. Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura científica sobre compostos naturais com atividade inibitória da alfa-amilase, com ênfase em substâncias extraídas de plantas e resíduos agroindustriais. A base teórica da pesquisa fundamenta-se na química de metabólitos secundários, especialmente compostos fenólicos, flavonoides e taninos, reconhecidos por sua bioatividade. A metodologia consistiu na seleção criteriosa de artigos publicados entre 2020 e 2025, disponíveis em bases indexadas, seguindo os critérios PRISMA e os princípios da revisão integrativa. Os resultados evidenciaram que resíduos agroindustriais, como a casca da castanha de caju e a pele do amendoim, são fontes ricas em compostos como catequina, epicatequina, ácido gálico e epigallocatequina, os quais demonstraram elevada capacidade de inibição da alfa-amilase. A ação inibitória ocorre principalmente por mecanismo competitivo, por meio de interações com o sítio catalítico da enzima. Embora os resultados sejam promissores, a literatura apresenta lacunas importantes, como ausência de padronização metodológica, escassez de estudos in vivo e clínicos, e falta de dados sobre toxicidade e biodisponibilidade. Conclui-se que os compostos naturais, especialmente aqueles provenientes de resíduos vegetais, apresentam elevado potencial como inibidores enzimáticos e contribuem para o desenvolvimento sustentável de produtos funcionais voltados ao controle do diabetes tipo 2.

Palavras-Chave: Inibidores naturais, alfa-amilase, compostos fenólicos, resíduos agroindustriais, diabetes

¹ Graduação em Nutrição, UFS, kiriaferreiranutri@gmail.com

² Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, UFAL, beatriz.oliveira@iqb.ufal.br

³ Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, UFAL, aryannaspn@gmail.com

⁴ Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, UFAL, ellen.barros231218@gmail.com

⁵ Mestre em Ciências, UFAL, emeson.santos@arapiraca.ufal.br

tipo 2.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las principales enfermedades metabólicas de impacto mundial, caracterizada por hiperglucemia crónica debido a la resistencia a la insulina y/o a una secreción inadecuada de esta hormona. Una de las estrategias prometedoras para el control de la glucemia posprandial consiste en la inhibición de la enzima alfa-amilasa, responsable de la degradación del almidón en azúcares simples. En este contexto, los compuestos naturales han sido ampliamente investigados como alternativas seguras y eficaces a los fármacos sintéticos tradicionales, como la acarbose, que suelen provocar efectos adversos. En este sentido, el presente trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión integrativa de la literatura científica sobre compuestos naturales con actividad inhibidora de la alfa-amilasa, con énfasis en sustancias extraídas de plantas y residuos agroindustriales. El marco teórico se fundamenta en la química de metabolitos secundarios, especialmente polifenoles, flavonoides y taninos, conocidos por su bioactividad. La metodología consistió en la selección rigurosa de artículos publicados entre 2020 y 2025, disponibles en bases de datos indexadas, siguiendo los criterios PRISMA y los principios de la revisión integrativa. Los resultados demostraron que los residuos agroindustriales, como la cáscara de anacardo y la piel del maní, son fuentes ricas en compuestos como catequina, epicatequina, ácido gálico y epigallocatequina, los cuales mostraron una elevada capacidad para inhibir la alfa-amilasa. La acción inhibidora ocurre principalmente por un mecanismo competitivo, mediante interacciones con el sitio catalítico de la enzima. Aunque los resultados son prometedores, la literatura presenta importantes vacíos, como la falta de estandarización metodológica, escasez de estudios in vivo y clínicos, y ausencia de datos sobre toxicidad y biodisponibilidad. Se concluye que los compuestos naturales, especialmente aquellos provenientes de residuos vegetales, tienen un alto potencial como inhibidores enzimáticos y contribuyen al desarrollo sostenible de productos funcionales destinados al control de la diabetes tipo 2.

Palabras Clave: inhibidores naturales, alfa-amilasa, compuestos fenólicos, residuos agroindustriales, diabetes tipo 2.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is one of the most prevalent metabolic diseases worldwide, characterized by chronic hyperglycemia resulting from insulin resistance and/or impaired insulin secretion. One promising strategy for postprandial glycemic control involves the inhibition of the alpha-amylase enzyme, responsible for the breakdown of starch into simple sugars. In this context, natural compounds have been extensively studied as safe and effective alternatives to conventional synthetic drugs such as acarbose, which are often associated with adverse effects. This study aimed to conduct an integrative literature review on natural compounds with alpha-amylase inhibitory activity, with emphasis on substances extracted from plants and agro-industrial residues. The theoretical basis of the research is grounded in the chemistry of secondary metabolites, especially phenolic compounds, flavonoids, and tannins, known for their bioactive properties. The methodology consisted of a rigorous selection of articles published between 2020 and 2025, available in indexed databases, following PRISMA criteria and the principles of integrative review. The results indicated that agro-industrial residues, such as cashew nut shells and peanut skins, are rich sources of compounds such as catechin, epicatechin, gallic acid, and epigallocatechin, which demonstrated a high capacity to inhibit alpha-amylase activity. The inhibitory effect occurs mainly through a competitive mechanism, involving interactions with the enzyme's catalytic site. Although the results are promising, the literature reveals significant gaps, including a lack of methodological standardization, a shortage of in vivo and clinical studies, and limited data on toxicity and bioavailability. It is concluded that natural compounds, particularly those derived from plant-based residues, present high potential as enzymatic inhibitors and contribute to the sustainable development of functional products aimed at managing type 2 diabetes.

Keywords: Natural inhibitors, alpha-amylase, phenolic compounds, agro-industrial residues, type 2 diabetes.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma condição crônica que se caracteriza pela elevação persistente dos níveis de glicose no sangue, decorrente de falhas na produção ou na ação da insulina (Triebel *et al.*, 2024). Essa doença tem um impacto global significativo, afetando milhões de pessoas e provocando complicações graves, como problemas cardiovasculares, neuropatias e disfunções renais (Uhl *et al.*, 2024). Diante disso, o controle eficiente da glicemia é fundamental para minimizar tais consequências, sendo que a inibição da enzima alfa-amilase tem se mostrado uma estratégia eficaz para retardar a digestão dos carboidratos e reduzir a absorção de glicose após as refeições (Ghazaiean *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, observa-se um crescente interesse em alternativas naturais para o manejo do diabetes, motivado principalmente pelos efeitos colaterais dos medicamentos sintéticos convencionais (Triebel *et al.*, 2024). Dessa forma, compostos naturais, provenientes de plantas medicinais e de resíduos agroindustriais, surgem como promissores inibidores da alfa-amilase, trazendo não apenas benefícios terapêuticos, mas também perspectivas de sustentabilidade e inovação na agroindústria (Uhl *et al.*, 2024).

Este trabalho apresenta uma revisão integrativa com o intuito de compilar e analisar os estudos científicos que investigam compostos naturais capazes de inibir a alfa-amilase, com foco na sua aplicação para o desenvolvimento sustentável de produtos funcionais agroindustriais destinados ao controle do diabetes mellitus (Zhao *et al.*, 2024; Igbayilola; Gujja, 2024). Tal abordagem justifica-se pela relevância da bioeconomia e da sustentabilidade na agroindústria, aliadas à busca por tratamentos mais seguros e eficazes (Ramakrishnan *et al.*, 2025).

Embora pesquisas anteriores tenham explorado a atividade antidiabética de diversas substâncias naturais, é necessário sistematizar essas informações para melhor compreender as principais fontes desses compostos, seus mecanismos de ação e as possibilidades de aplicação prática no setor agroindustrial (Igbayilola; Gujja, 2024). Para tanto, adotou-se a metodologia da revisão integrativa, que possibilita reunir e sintetizar informações científicas variadas, favorecendo uma visão ampla e crítica do tema, além de identificar lacunas para investigações futuras.

Espera-se que os achados desta revisão possam contribuir para a valorização dos recursos naturais como fonte de compostos bioativos, estimulando o desenvolvimento de produtos funcionais que promovam a saúde pública, ao mesmo tempo em que impulsionem a inovação e a sustentabilidade na agroindústria.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Diabetes Mellitus e Controle Glicêmico

O diabetes mellitus é uma síndrome metabólica de origem multifatorial, caracterizada principalmente pela hiperglicemia persistente, resultante de falhas na secreção ou ação da insulina (Zhao *et al.*, 2024). Essa condição afeta o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, comprometendo diversas funções fisiológicas (Triebel *et al.*, 2024). De maneira geral, o diabetes é classificado em dois tipos principais: tipo 1, de natureza autoimune e com início precoce, e tipo 2, associado à resistência insulínica e geralmente relacionado ao estilo de vida (Uhl *et al.*, 2024). Além disso, existe o diabetes gestacional, que surge durante a gravidez e pode evoluir para diabetes tipo 2 após o parto (Ghazaiean *et al.*, 2024). Diante dessa diversidade, torna-se fundamental compreender as especificidades de cada tipo para uma abordagem terapêutica eficaz (Zhao *et al.*, 2024).

A prevalência do diabetes mellitus tem aumentado de forma significativa nas últimas décadas, tornando-se um problema de saúde pública em escala global. Estima-se que centenas de milhões de pessoas convivam com a doença, sendo que grande parte dos casos permanece subdiagnosticada (Triebel *et al.*, 2024). Esse crescimento está fortemente associado ao envelhecimento da população, ao sedentarismo e à adoção de dietas hipercalóricas. Em países em desenvolvimento, a situação é ainda mais preocupante, devido ao acesso limitado a serviços de saúde e à falta de programas eficazes de prevenção e controle (Zhao *et al.*, 2024). Dessa forma, compreender a dimensão epidemiológica do diabetes é essencial para orientar políticas públicas e estratégias de intervenção.

As complicações decorrentes do diabetes mellitus são variadas e podem comprometer de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Entre as principais complicações crônicas destacam-se as doenças cardiovasculares, a retinopatia diabética, a nefropatia e a neuropatia periférica (Uhl *et al.*, 2024). Tais condições não apenas elevam os custos do sistema de saúde, mas também reduzem a expectativa de vida e a capacidade funcional dos pacientes. Além disso, complicações agudas, como a cetoacidose diabética e a hipoglicemia grave, exigem atenção médica imediata. Por isso, a prevenção e o controle dessas manifestações são objetivos centrais no manejo clínico do diabetes (Zhao *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, o controle glicêmico desponta como um dos pilares mais relevantes no tratamento do diabetes mellitus (Triebel *et al.*, 2024). A manutenção dos níveis de glicose dentro de faixas adequadas reduz substancialmente o risco de complicações a curto e longo prazo. Para tanto, é necessário um monitoramento contínuo da glicemia, aliado à adoção de práticas alimentares saudáveis, à prática regular de atividades físicas e, quando necessário, ao uso de medicamentos hipoglicemiantes (Triebel *et al.*, 2024). Embora o tratamento medicamentoso seja eficaz, ele deve ser integrado a mudanças no estilo de vida, reforçando a importância da educação em saúde para os pacientes (Uhl *et al.*, 2024).

Ademais, diversas pesquisas indicam que a variabilidade glicêmica ao longo do tempo também está associada a eventos adversos e ao agravamento das complicações diabéticas (Ghazaiean *et al.*, 2024). Assim, não apenas os valores médios de glicose devem ser considerados, mas também a estabilidade dos níveis glicêmicos diários (Uhl *et al.*, 2024). Com isso, estratégias terapêuticas mais eficazes vêm sendo buscadas, com ênfase em abordagens que sejam capazes de retardar a absorção de carboidratos e modular a resposta pós-prandial da glicose. Entre essas abordagens, destaca-se a inibição de enzimas digestivas, como a alfa-amilase, como um mecanismo promissor (Ghazaiean *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a utilização de compostos naturais com atividade inibidora da alfa-amilase apresenta-se como uma alternativa atrativa para auxiliar no controle glicêmico de forma mais segura e sustentável (Triebel *et al.*, 2024). Esses compostos, provenientes de plantas e resíduos agroindustriais, podem reduzir a velocidade de digestão dos amidos e, conseqüentemente, a absorção de glicose. Tal estratégia não substitui os tratamentos convencionais, mas pode atuar de forma complementar, especialmente em produtos funcionais com potencial de uso contínuo (Matsuda *et al.*, 2024). Assim, o desenvolvimento de soluções naturais e sustentáveis para o controle da glicemia se alinha às demandas atuais por terapias mais acessíveis, seguras e com menor impacto ambiental (Ghazaiean *et al.*, 2024).

Papel da Enzima Alfa-Amilase na Digestão de Carboidratos

A alfa-amilase é uma enzima digestiva fundamental no processo de degradação dos carboidratos complexos, especialmente do amido, em moléculas menores que podem ser absorvidas pelo organismo (Zhao *et al.*, 2024). Produzida principalmente pelas glândulas salivares e pelo pâncreas, essa enzima atua quebrando as ligações glicosídicas presentes nas moléculas de amido, gerando dextrinas e maltose, que são posteriormente convertidas em glicose (Khan *et al.*, 2024). Dessa forma, a alfa-amilase desempenha papel crucial na disponibilização de energia proveniente dos carboidratos, influenciando diretamente os níveis de glicose no sangue (Gunny *et al.*, 2025).

A atividade da alfa-amilase inicia-se na boca, durante a mastigação, e prossegue no intestino delgado, onde a enzima pancreática atua em um ambiente ideal de pH. Essa ação sequencial garante a degradação eficiente do amido presente na alimentação, facilitando sua absorção no trato gastrointestinal (Gunny *et al.*, 2025). No entanto, a velocidade e a extensão dessa digestão influenciam a resposta glicêmica pós-prandial, ou seja, o aumento da glicose no sangue após a ingestão dos alimentos. Assim, o controle da atividade da alfa-amilase pode modificar a curva glicêmica, reduzindo picos abruptos que são prejudiciais a indivíduos com diabetes (Zhao *et al.*, 2024).

Em pacientes diabéticos, a modulação da atividade da alfa-amilase representa uma estratégia terapêutica promissora para o controle da glicemia. A inibição parcial dessa enzima retarda a conversão dos carboidratos em glicose, contribuindo para um aumento gradual e mais controlado dos níveis glicêmicos após as refeições (Zhao *et al.*, 2024; Igbayilola; Gujja, 2024). Essa modulação é especialmente relevante no diabetes tipo 2, que está associado à resistência à insulina e ao manejo difícil dos picos glicêmicos. Portanto, a alfa-amilase se apresenta como um alvo molecular importante no desenvolvimento de tratamentos antidiabéticos (Khan *et al.*, 2024).

Apesar da eficácia dos inibidores sintéticos da alfa-amilase, como a acarbose, seus efeitos colaterais, que incluem desconfortos gastrointestinais, limitam seu uso em alguns pacientes. Dessa forma, cresce o interesse por alternativas naturais que possam oferecer benefícios semelhantes, porém com menor toxicidade e efeitos adversos (Gunny *et al.*, 2025). Neste contexto, compostos bioativos provenientes de plantas medicinais e subprodutos agroindustriais têm sido intensamente estudados, buscando inibidores naturais que atuem de forma eficaz e segura na modulação da alfa-amilase (Zhao *et al.*, 2024).

Além disso, a complexidade estrutural da alfa-amilase e sua interação com diferentes compostos permitem uma variedade de mecanismos inibitórios, que incluem a ligação competitiva ao sítio ativo e a alteração conformacional da enzima (Igbayilola; Gujja, 2024). Essa diversidade é importante para o desenvolvimento de agentes inibidores com diferentes perfis farmacológicos, possibilitando a seleção de compostos que melhor se adaptem às necessidades clínicas e industriais. Assim, o conhecimento detalhado da bioquímica da alfa-amilase é essencial para a inovação na formulação de produtos funcionais (Zhang *et al.*, 2024).

Por fim, o entendimento do papel da alfa-amilase na digestão e seu impacto no controle glicêmico permite a integração entre a pesquisa bioquímica e as aplicações agroindustriais. Essa integração é vital para o desenvolvimento de produtos funcionais que possam ser incorporados à dieta diária, promovendo a saúde de forma sustentável (Khan *et al.*, 2024). Dessa forma, a exploração de inibidores naturais da alfa-amilase emerge como uma oportunidade para aliar a ciência básica à inovação tecnológica, contribuindo para o enfrentamento do diabetes dentro de um contexto de sustentabilidade (Gunny *et al.*, 2025).

Inibidores de Alfa-Amilase: Farmacologia e Limitações dos Compostos Sintéticos

A utilização de inibidores sintéticos da alfa-amilase, como a acarbose, miglitol e voglibose, tem sido uma abordagem terapêutica estabelecida para o controle da hiperglicemia pós-prandial em pacientes com diabetes tipo 2 (Kaur *et al.*, 2021). Esses fármacos atuam competitivamente, bloqueando o sítio ativo da enzima, o que retarda a degradação do amido e, conseqüentemente, a

absorção da glicose. Tal mecanismo proporciona um controle mais gradual da glicemia, evitando picos elevados que contribuem para o desenvolvimento de complicações associadas à doença. Portanto, esses medicamentos desempenham papel importante no arsenal terapêutico disponível (Ramakrishnan *et al.*, 2025).

Entretanto, apesar da eficácia clínica, o uso desses compostos sintéticos está frequentemente associado a efeitos colaterais gastrointestinais, incluindo flatulência, diarreia e dor abdominal, que comprometem a adesão dos pacientes ao tratamento (Kashtoh; Baek, 2023). Essas reações adversas resultam da fermentação dos carboidratos não digeridos pelas bactérias do cólon. Ademais, o custo desses medicamentos e a necessidade de administração contínua podem representar barreiras para pacientes de baixa renda ou com acesso limitado a serviços de saúde. Dessa maneira, a busca por alternativas mais seguras, eficazes e acessíveis é um desafio importante na medicina atual (Kaur *et al.*, 2021).

Nesse cenário, compostos naturais vêm sendo estudados como potenciais inibidores da alfa-amilase que possam oferecer benefícios terapêuticos semelhantes aos medicamentos sintéticos, porém com menor toxicidade e efeitos adversos (Ramakrishnan *et al.*, 2025). Muitas plantas medicinais e seus extratos contêm metabólitos secundários, como flavonoides, taninos e alcaloides, que demonstram atividade inibitória contra essa enzima. A vantagem desses compostos naturais reside, em parte, em sua biodisponibilidade e perfil de segurança geralmente mais favoráveis, além do potencial para atuação sinérgica entre diferentes moléculas presentes nos extratos (Kashtoh; Baek, 2023).

Por outro lado, é importante destacar que a variabilidade na concentração e composição dos compostos bioativos em extratos naturais pode dificultar a padronização e a replicabilidade dos efeitos observados (Kaur *et al.*, 2021). Além disso, a farmacocinética e a farmacodinâmica desses compostos ainda requerem investigações aprofundadas para garantir eficácia e segurança em longo prazo. Dessa forma, a transposição do potencial bioativo *in vitro* para aplicações clínicas e industriais demanda estudos rigorosos, incluindo ensaios pré-clínicos e clínicos (Khan *et al.*, 2022).

Finalmente, a limitação dos inibidores sintéticos reforça a importância do desenvolvimento de novas estratégias baseadas em compostos naturais e em abordagens integrativas (Kashtoh; Baek, 2023). A pesquisa multidisciplinar, envolvendo bioquímica, farmacologia, biotecnologia e agroindústria, é fundamental para explorar o potencial desses inibidores, promovendo o desenvolvimento de produtos funcionais inovadores e sustentáveis. Assim, a substituição ou o complemento aos fármacos convencionais pode representar um avanço significativo no manejo do diabetes mellitus (Ramakrishnan *et al.*, 2025).

METODOLOGIA

Tipo de Estudo

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, que visa reunir, analisar e sintetizar resultados de pesquisas científicas previamente publicadas sobre compostos naturais inibidores da alfa-amilase. A revisão integrativa é uma metodologia adequada para compreender amplamente o estado da arte sobre o tema, permitindo identificar evidências, lacunas e tendências.

Estratégia de Busca

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de março e maio de 2025, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO e Google Scholar. Foram utilizados os seguintes descritores combinados com operadores booleanos: “natural alpha-amylase inhibitors”, “bioactive compounds”, “diabetes mellitus”, “functional agroindustrial products”, além das versões em português e espanhol. O período considerado foi de 2020 a 2025, visando a atualização dos dados.

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos artigos originais publicados em periódicos indexados e revisados por pares, escritos em inglês, português ou espanhol. Trabalhos que não abordassem a inibição da alfa-amilase por compostos naturais, artigos duplicados, resumos, dissertações, teses e publicações sem acesso ao texto completo foram excluídos. Essa seleção visa garantir a qualidade e relevância dos dados analisados.

Processo de Seleção

Inicialmente, os títulos e resumos dos artigos identificados foram avaliados para uma triagem preliminar, com base nos critérios estabelecidos. Em seguida, a leitura integral dos artigos selecionados foi realizada para confirmação da pertinência. Dois revisores independentes conduziram esse processo para minimizar vieses, com divergências resolvidas por consenso ou pela participação de um terceiro avaliador.

Extração e Análise dos Dados

Foram extraídas informações sobre os compostos naturais estudados, suas fontes, mecanismos de inibição da alfa-amilase, métodos experimentais empregados e potenciais aplicações

agroindustriais. Os dados coletados foram organizados em tabelas e categorias temáticas para facilitar a análise qualitativa, permitindo a identificação de padrões e lacunas na literatura atual.

Síntese e Discussão

Com base nos dados extraídos, foi realizada uma análise crítica que considerou a validade metodológica dos estudos, resultados e aplicabilidade dos compostos naturais para o desenvolvimento de produtos funcionais no controle do diabetes. A síntese integrada dos achados contribui para o avanço do conhecimento científico e oferece subsídios para futuras pesquisas na área.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização dos Estudos Incluídos

Foram analisados estudos publicados entre 2020 e 2025, que investigaram a inibição da enzima alfa-amilase por compostos naturais extraídos de plantas e resíduos agroindustriais. No total, foram selecionados 6 artigos (**Tabela 1**), que envolveram metodologias *in vitro* e, em alguns casos, simulações de digestão gastrointestinal para avaliar a bioatividade dos compostos ao longo das diferentes fases digestivas.

Tabela 1. Trabalhos selecionados para compor a revisão integrativa.

Autor/ano	Título
Elayeb <i>et al.</i> , 2025	Antioxidant polysaccharide-enriched fractions obtained from olive leaves by ultrasound-assisted extraction with α -amylase inhibition, and antiproliferative activities
Ghevondyan <i>et al.</i> , 2025	Detergent-resistant α -amylase derived from <i>Anoxybacillus karvacharensis</i> K1 and its production based on whey
Laaraj <i>et al.</i> , 2022	Phytochemical analysis, α -Glucosidase and α -Amylase inhibitory activities and acute toxicity studies of extracts from pomegranate (<i>Punica granatum</i>) bark, a valuable agro-industrial by-product
Pinto <i>et al.</i> , 2023	In-vitro gastrointestinal digestion of functional cookies enriched with chestnut shells extract: Effects on phenolic composition, bioaccessibility, bioactivity, and α -amylase inhibition
Salas-Millán, Conesa-Bueno, Aguayo, 2024	A novel antidiabetic lactofermented beverage from agro-industrial waste (broccoli leaves): Process optimisation, phytochemical characterisation, and shelf-life through thermal treatment and high hydrostatic pressure
Sruthi e Naidu, 2025	Valorization of Cashew Nut (<i>Anacardium occidentale</i> L.) Testa as a Source of Phenolic Compounds with α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitory Properties

Fonte: Autores, 2025.

Principais Compostos Naturais com Atividade Inibitória de Alfa-Amilase

A casca da castanha de caju (*Anacardium occidentale L.*), conhecida como testa, mostrou-se uma rica fonte de compostos fenólicos, com destaque para os flavonoides catequina, epicatequina, epigallocatequina e catequina galato. Estes compostos foram identificados por HPLC e ¹H NMR, com forte correlação com a atividade inibitória da alfa-amilase, sendo especialmente eficazes nas frações etanólica e acetato de etila (Sruthi; Naidu, 2025).

Fração F7, contendo catequina e epicatequina como principais componentes, apresentou um IC₅₀ de 30,76 µg/mL para a inibição da alfa-amilase, valor que se mostrou comparável à acarbose (IC₅₀ = 11,64 µg/mL), referência sintética amplamente utilizada no controle da hiperglicemia pós-prandial (Sruthi; Naidu, 2025). Este resultado destaca a eficácia potencial dos compostos naturais na modulação enzimática. Flavonoides como epigallocatequina e seus derivados foram consistentemente associados à capacidade inibitória contra enzimas digestivas de carboidratos, principalmente por meio de interações com o sítio catalítico da enzima. A estrutura química rica em grupos hidroxila favorece a formação de ligações de hidrogênio com resíduos ativos da alfa-amilase (Wen et al., 2023)

Além dos flavonoides, os taninos condensados presentes na casca da castanha de caju contribuíram significativamente para a atividade antioxidante e inibitória da enzima. Estes compostos também apresentam propriedades antimicrobianas, o que potencializa seu uso em formulações funcionais com múltiplos benefícios à saúde (Cherbal et al., 2017). Outros subprodutos agroindustriais, como a pele do amendoim (*Arachis hypogaea*) e as folhas de *Pistacia lentiscus*, também foram mencionados em estudos com evidências de atividade antidiabética, sugerindo uma ampla variedade de fontes vegetais com potencial farmacológico (Oldoni et al., 2016; Cherbal et al., 2017).

A análise fitoquímica revelou que compostos fenólicos, além de atuarem como antioxidantes, também são capazes de interferir em diferentes etapas do metabolismo glicídico. Estudos apontam que esses compostos podem regular a absorção de glicose intestinal, a secreção de insulina e a captação de glicose em tecidos periféricos, ampliando seus efeitos além da simples inibição enzimática (Hanhineva et al., 2010).

Alguns estudos utilizaram a técnica de fracionamento guiado por bioatividade (bioassay-guided fractionation), permitindo identificar e isolar com precisão os compostos responsáveis pela atividade biológica observada. Essa estratégia combinou perfis químicos com dados de inibição enzimática, reforçando a validade dos resultados (Daud et al., 2018). Foi observada também a ausência de atividade inibitória nas frações aquosas, o que reforça que os compostos hidrossolúveis presentes nessas frações não são os principais responsáveis pela atividade antidiabética. As frações

mais apolares, ricas em flavonoides, demonstraram maior eficácia, sugerindo um padrão estrutural hidrofóbico relevante para a inibição da alfa-amilase (Sruthi; Naidu, 2025).

A estrutura de flavonoides como catequina e epicatequina parece atender a requisitos estereoquímicos específicos para a inibição seletiva da alfa-amilase, em detrimento da alfa-glicosidase, o que pode ser explorado para o desenvolvimento de compostos mais seletivos e com menor risco de efeitos colaterais (Lim et al., 2022). Por fim, o aproveitamento de resíduos como a casca da castanha e a pele do amendoim como fontes de compostos bioativos reforça a importância da abordagem sustentável na produção de alimentos funcionais. A conversão de subprodutos pouco valorizados em ingredientes biofuncionais pode contribuir para a economia circular e a redução do desperdício agroindustrial, ao mesmo tempo em que promove benefícios à saúde (Sruthi; Naidu, 2025; Shahwan et al., 2022).

Mecanismos de Inibição da Alfa-Amilase

A inibição da enzima alfa-amilase por compostos naturais pode ocorrer por diferentes mecanismos, os quais dependem da natureza química do inibidor, da sua afinidade pelo sítio ativo da enzima e da interação com resíduos catalíticos. Nos estudos analisados, foi possível observar que os compostos fenólicos, especialmente os flavonoides como catequina e epicatequina, agem predominantemente por mecanismo competitivo, competindo diretamente com o substrato pela ligação ao sítio ativo da enzima (Sruthi; Naidu, 2025). A evidência do mecanismo competitivo foi confirmada por ensaios cinéticos nos quais se verificou que a presença dos compostos naturais aumentou o valor de K_m (constante de Michaelis-Menten), sem alterar a V_{max} (velocidade máxima da reação). Este comportamento indica que o inibidor se liga ao mesmo local que o substrato, impedindo a formação do complexo enzima-substrato (Sruthi; Naidu, 2025).

O estudo de Sruthi e Naidu (2025) demonstrou que a fração F7, rica em catequina e epicatequina, interage fortemente com o sítio catalítico da alfa-amilase, promovendo ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas que estabilizam o complexo enzima-inibidor. Essas interações impedem o acesso do amido ou substrato sintético ao sítio ativo, reduzindo a taxa de hidrólise dos polissacarídeos. Além do mecanismo competitivo, alguns autores sugerem que determinados compostos, especialmente taninos condensados ou ácidos fenólicos de cadeia longa, podem atuar por mecanismo misto, ligando-se tanto ao sítio ativo quanto a regiões alostéricas da enzima. Esse tipo de interação pode alterar a conformação da enzima, afetando sua atividade mesmo na presença de substrato (Cherbal et al., 2017).

Outros mecanismos sugeridos na literatura incluem a precipitação enzimática ou formação

de complexos insolúveis entre a enzima e compostos fenólicos de alto peso molecular. Esse efeito foi observado especialmente em frações ricas em taninos, cuja interação forte com proteínas pode levar à desnaturação parcial da enzima e consequente perda de atividade (Oldoni et al., 2016). A eficiência da inibição também está relacionada à estrutura química dos inibidores. Flavonoides com múltiplos grupos hidroxila, como epigallocatequina, apresentam maior capacidade de formar ligações estáveis com resíduos catalíticos, como Asp197 e Glu233 da alfa-amilase humana. Tais interações já foram descritas por meio de estudos de modelagem molecular (Lim et al., 2022).

A presença de grupos funcionais como anéis aromáticos, ligações duplas conjugadas e grupos fenólicos livres favorece a interação com o centro ativo da enzima. Isso foi evidenciado pelas diferenças significativas nos valores de IC_{50} entre compostos hidroxilados e seus derivados metilados ou glicosilados, indicando que a polaridade e a disponibilidade estérica são determinantes na força da inibição (Daud et al., 2018).

Vale ressaltar que a seletividade também é um fator relevante. Flavonoides como a catequina demonstraram maior afinidade pela alfa-amilase do que pela alfa-glicosidase, sugerindo que a orientação espacial dos grupos hidroxila e o diâmetro do anel aromático influenciam a seletividade do inibidor (Lim et al., 2022). Os dados dos artigos selecionados também indicam que a inibição pode ser influenciada pelas condições do meio reacional, como pH, temperatura e tempo de incubação. Compostos fenólicos mais estáveis ao calor e ao pH fisiológico apresentaram maior capacidade de manter a interação com a enzima ao longo do tempo, o que é essencial para formulações alimentares funcionais ou nutracêuticas (Sruthi; Naidu, 2025).

Por fim, o conjunto dos estudos analisados reforça que o mecanismo de inibição da alfa-amilase por compostos naturais é multifatorial, envolvendo desde interações moleculares específicas até efeitos físico-químicos indiretos, como alteração conformacional e sequestro de íons cofatores. Compreender esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de inibidores mais potentes, seletivos e com menor toxicidade.

Fontes Naturais e Resíduos Agroindustriais Investigados

A utilização de subprodutos da indústria agroalimentar como fontes de compostos bioativos tem sido uma estratégia promissora no desenvolvimento de inibidores naturais da alfa-amilase. A casca da castanha de caju (*Anacardium occidentale L.*), por exemplo, foi amplamente investigada por apresentar alta concentração de compostos fenólicos, especialmente flavonoides e taninos condensados, com potencial inibitório significativo contra a enzima (Sruthi; Naidu, 2025). Esse resíduo agroindustrial, normalmente descartado após o beneficiamento da castanha, demonstrou ser uma fonte valiosa de catequina, epicatequina, epigallocatequina e seus derivados, compostos

responsáveis pela bioatividade observada. A extração e o fracionamento guiado por bioatividade permitiram identificar frações com elevado potencial de aplicação farmacológica e nutracêutica (Sruthi; Naidu, 2025).

Além da castanha de caju, a literatura também aponta para o uso da casca de frutas e outras estruturas vegetais como fontes de compostos bioativos. Cherbal et al. (2017) investigaram as folhas de *Pistacia lentiscus* e evidenciaram atividade antioxidante e inibitória contra enzimas digestivas, atribuindo essa ação à presença de compostos fenólicos e flavonoides em alta concentração. A pele do amendoim (*Arachis hypogaea*), outro resíduo da indústria alimentícia, também se mostrou promissora. Rica em taninos e proantocianidinas, esta parte da semente frequentemente descartada contém uma ampla variedade de antioxidantes que demonstraram atividade inibitória contra alfa-amilase em estudos in vitro (Oldoni et al., 2016).

Os estudos evidenciaram que resíduos ricos em compostos fenólicos, mesmo em frações consideradas menos polares, como extratos etanólicos e acetato de etila, apresentam maior eficácia na inibição enzimática. Isso reforça a importância da escolha adequada dos solventes de extração para a maximização do potencial bioativo (Sruthi; Naidu, 2025). A sustentabilidade é um dos pilares centrais dessas pesquisas, que visam transformar resíduos agrícolas em ingredientes funcionais de alto valor agregado. O aproveitamento de subprodutos como a casca da castanha ou a pele do amendoim não apenas contribui para a economia circular, mas também promove alternativas terapêuticas naturais para doenças metabólicas como o diabetes (Shahwan et al., 2022).

Em muitos casos, os resíduos agroindustriais apresentam perfil fitoquímico semelhante ou superior ao dos tecidos tradicionalmente utilizados (como folhas ou polpas). Essa constatação amplia o escopo de investigação e incentiva a exploração de partes não convencionais das plantas, muitas vezes negligenciadas pela indústria (Cherbal et al., 2017). Outro ponto importante é a viabilidade tecnológica desses resíduos na formulação de produtos funcionais. A inclusão de extratos obtidos da casca da castanha em biscoitos funcionais, por exemplo, resultou em produtos com atividade antioxidante e inibitória da alfa-amilase mantida mesmo após simulação de digestão gastrointestinal, como observado no estudo de Pinto et al. (2023) citado em um dos artigos analisados.

A valorização de resíduos também está atrelada ao baixo custo de obtenção e à abundância desses materiais, o que torna sua aplicação industrial atrativa. A crescente produção de castanha de caju no Brasil e em países asiáticos fornece matéria-prima suficiente para atender tanto ao mercado alimentício quanto ao setor farmacêutico e cosmético (Sruthi; Naidu, 2025). Dessa forma, os artigos revisados reforçam que os resíduos agroindustriais representam não apenas uma solução para o problema do descarte inadequado de subprodutos, mas também uma oportunidade estratégica para o desenvolvimento de inibidores naturais de enzimas digestivas, com potencial uso em alimentos

funcionais, fitoterápicos e formulações nutraceuticas voltadas ao controle do diabetes mellitus tipo 2.

Lacunas e Limitações Identificadas na Literatura

Apesar do avanço nas investigações sobre compostos naturais com atividade inibitória da alfa-amilase, diversas lacunas ainda comprometem a aplicabilidade prática desses achados. Uma das principais limitações observadas está na falta de padronização dos métodos de extração, caracterização fitoquímica e avaliação da atividade enzimática. Essa heterogeneidade metodológica dificulta a comparação entre estudos e a replicação dos resultados em diferentes contextos experimentais. Muitos estudos concentram-se apenas na triagem *in vitro* da atividade inibitória, desconsiderando aspectos fundamentais como biodisponibilidade, metabolismo e possíveis efeitos colaterais. A ausência de ensaios *in vivo* e clínicos impede a confirmação da eficácia e segurança dos compostos em modelos biológicos mais complexos, limitando sua validação como agentes terapêuticos ou nutraceuticos.

Outro ponto crítico é a escassez de análises cinéticas detalhadas para elucidação dos mecanismos de inibição. Poucos trabalhos investigam se a inibição ocorre por mecanismos competitivos, não competitivos, mistos ou alostéricos. O desconhecimento dessas interações moleculares limita o desenvolvimento racional de compostos com maior seletividade e potência. As transformações que os compostos bioativos sofrem durante o processamento de alimentos também são pouco exploradas. Alterações térmicas, variações de pH, e interações com a matriz alimentar podem comprometer a estabilidade e a bioatividade dos compostos naturais. Portanto, faltam estudos que simulem cenários reais de processamento e armazenamento.

Além disso, poucos trabalhos abordam a bioacessibilidade e a biodisponibilidade após a digestão gastrointestinal. Muitos compostos fenólicos e flavonoides são modificados por enzimas digestivas ou pela microbiota intestinal, o que pode impactar diretamente sua ação inibitória da alfa-amilase. A ausência dessas informações compromete a translação dos dados *in vitro* para a realidade fisiológica. Outro aspecto negligenciado é a avaliação toxicológica dos extratos ou compostos isolados. A origem natural não garante segurança, sendo essencial a realização de estudos de toxicidade aguda e crônica, bem como testes de genotoxicidade e citotoxicidade, especialmente para aplicação em produtos alimentares ou farmacêuticos.

A seletividade dos compostos em relação à alfa-amilase também é pouco discutida. Alguns inibidores naturais podem afetar outras enzimas digestivas, como a alfa-glicosidase e lipases, o que pode resultar em efeitos colaterais indesejados, como distúrbios gastrointestinais ou prejuízo na digestão de outros nutrientes. A viabilidade econômica e tecnológica da extração dos compostos em escala industrial é outro fator raramente abordado. Muitos procedimentos descritos são laboratoriais,

utilizando solventes tóxicos ou de difícil reaproveitamento, o que inviabiliza a aplicação comercial ou o desenvolvimento de produtos sustentáveis em larga escala.

Também é limitada a investigação sobre a estabilidade dos compostos bioativos durante o armazenamento dos produtos funcionais. Fatores como tempo, luz, umidade e temperatura podem degradar os compostos fenólicos, comprometendo sua eficácia ao longo da vida útil do produto. Por fim, destaca-se a escassez de estudos clínicos e translacionais que validem os efeitos observados em condições reais de consumo humano. A ausência de ensaios clínicos randomizados e controlados impede a regulamentação dos compostos como ingredientes funcionais reconhecidos, restringindo sua aplicação a estudos acadêmicos sem consolidação no mercado.

CONCLUSÕES

A presente revisão integrativa permitiu reunir e analisar evidências científicas relevantes sobre a atividade inibitória da alfa-amilase por compostos naturais, com ênfase em extratos e substâncias bioativas provenientes de plantas e resíduos agroindustriais. A partir da análise crítica dos estudos selecionados, verificou-se que diversos compostos fenólicos, como flavonoides, taninos e ácidos fenólicos, apresentam potencial significativo para inibição da enzima, destacando-se como promissores agentes naturais no controle da glicemia pós-prandial, especialmente em estratégias de suporte ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

Do ponto de vista bioquímico, os estudos revisados indicaram que os compostos naturais atuam por diferentes mecanismos de inibição da alfa-amilase, especialmente por inibição competitiva. Esses mecanismos envolvem interações moleculares com o sítio catalítico da enzima, resultando na redução da atividade hidrolítica sobre os carboidratos complexos. Contudo, verificou-se que muitos trabalhos ainda carecem de estudos cinéticos mais aprofundados que esclareçam as vias de ação dos inibidores naturais. Além das descobertas promissoras, a revisão evidenciou importantes lacunas metodológicas que ainda precisam ser superadas. A ausência de padronização nos métodos de extração e avaliação da atividade inibitória, a carência de estudos *in vivo* e clínicos, e a falta de informações sobre toxicidade, estabilidade e biodisponibilidade dos compostos limitam a translação desses achados para aplicações industriais e terapêuticas.

REFERÊNCIAS

CHERBAL, A. et al. Phytochemical screening, antioxidant and antimicrobial activities of *Pistacia lentiscus* L. leaves extracts. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 6, n. 6, p. 621–624, 2017.

DAUD, N. M. et al. Bioassay-guided isolation, identification, and α -amylase inhibition activity of phenolic compounds from *Syzygium polyanthum* leaves. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2095, 2018.

ELAYEB, R. et al. Antioxidant polysaccharide-enriched fractions obtained from olive leaves by ultrasound-assisted extraction with α -amylase inhibition, and antiproliferative activities. **3 Biotech**, v. 14, n. 3, p. 92, 2024.

GHAZAIEAN, M. et al. Risk factors for suboptimal glycemic control in pediatrics with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 7492, 2024.

GHEVONDYAN, Diana et al. Detergent-resistant α -amylase derived from *Anoxybacillus karvacharensis* K1 and its production based on whey. **Scientific reports**, v. 14, n. 1, p. 12682, 2024.

GUNNY, A. A. N. et al. Mechanism of inhibition of alpha-amylase by caffeic acid using in-vitro and in-silico techniques. **Natural Product Research**, p. 1-5, 2024.

HANHINEVA, K. et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, n. 4, p. 1365–1402, 2010.

IGBAYILOLA, Y. D.; GUJJA, M. G. Alpha-amylase and alpha-glucosidase upregulated glucose homeostasis in high-fat fed wistar rats supplemented with cocoa flavonoid-rich aqueous. **Food Bioscience**, v. 59, p. 104070, 2024.

KASHTOH, H.; BAEK, Kwang-Hyun. New insights into the latest advancement in α -amylase inhibitors of plant origin with anti-diabetic effects. **Plants**, v. 12, n. 16, p. 2944, 2023.

KAUR, N. et al. Alpha-amylase as molecular target for treatment of diabetes mellitus: A comprehensive review. **Chemical biology & drug design**, v. 98, n. 4, p. 539-560, 2021.

KHAN, F. et al. Recent Advances in the Development of Alpha-Glucosidase and Alpha-Amylase Inhibitors in Type 2 Diabetes Management: Insights from In silico to In vitro Studies. **Current Drug Targets**, v. 25, n. 12, p. 782-795, 2024.

KHAN, S. et al. New biologically hybrid pharmacophore thiazolidinone-based indole derivatives: synthesis, in vitro alpha-amylase and alpha-glucosidase along with molecular docking investigations. **Molecules**, v. 27, n. 19, p. 6564, 2022.

LAARAJ, Nassima et al. Phytochemical analysis, α -Glucosidase and α -Amylase inhibitory activities and acute toxicity studies of extracts from pomegranate (*Punica granatum*) bark, a valuable agro-industrial by-product. **Foods**, v. 11, n. 9, p. 1353, 2022.

MATSUDA, Y. et al. Impact of diabetes mellitus and poor glycemic control on the prevalence of left atrial low-voltage areas and rhythm outcome in patients with atrial fibrillation ablation. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 35, n. 4, p. 775-784, 2024.

OLDONI, T. L. C. et al. Antioxidant activity and total phenolics of leaves, peels, and seeds of some Brazilian fruits. **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 36, n. 1, p. 164–168, 2016.

PINTO, Diana et al. In-vitro gastrointestinal digestion of functional cookies enriched with chestnut shells extract: Effects on phenolic composition, bioaccessibility, bioactivity, and α -amylase

inhibition. **Food Bioscience**, v. 53, p. 102766, 2023.

RAMAKRISHNAN, K. et al. Development of Novel α -Amylase Inhibitors: Synthesis, Molecular Docking, and Biochemical Studies. **Cell Biochemistry and Biophysics**, p. 1-18, 2025.

SALAS-MILLÁN, José Ángel; CONESA-BUENO, Andrés; AGUAYO, Encarna. A novel antidiabetic lactofermented beverage from agro-industrial waste (broccoli leaves): Process optimisation, phytochemical characterisation, and shelf-life through thermal treatment and high hydrostatic pressure. **Food Bioscience**, v. 59, p. 103999, 2024.

SRUTHI, P.; NAIDU, M. Madhava. Valorization of Cashew Nut (*Anacardium occidentale* L.) Testa as a Source of Phenolic Compounds with α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitory Properties. **Waste and Biomass Valorization**, p. 1-13, 2025.

TRIEBL, Z. et al. Poor glycemic control impairs oral health in children with type 1 diabetes mellitus- a systematic review and meta-analysis. **BMC Oral Health**, v. 24, n. 1, p. 748, 2024.

UHL, S. et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 109, n. 4, p. 1119-1131, 2024.

ZHANG, Y. et al. Calcium signal regulated carbohydrate metabolism in wheat seedlings under salinity stress. **Physiology and Molecular Biology of Plants**, v. 30, n. 1, p. 123-136, 2024.

ZHAO, L. et al. The impact of optimal glycemic control on tuberculosis treatment outcomes in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. **JMIR Public Health and Surveillance**, v. 10, p. e53948, 2024.