



BioBerON

Características Especiais

- Produto GMO-livre
- Tecnologia Patenteada
- Produto 100% natural

Aplicações

Propriedades:

- Redução do hiperandrogenismo
- Aumento da sensibilidade à insulina
- Melhora do perfil lipídico
- Ação anti-inflamatória
- Ação antioxidant
- Redução do apetite via GLP-1
- Favorece o emagrecimento
- Favorece a função ovariana
- Redução resistência insulínica
- Favorece a ovulação

Indicações:

- Síndrome do Ovário Policístico
- Hiperandrogenismo,
- Acne
- Alopecia
- Hirsutismo
- Infertilidade por anovulação crônica
- Resistência insulínica
- Obesidade
- Síndrome metabólica
- Oligomenorreia e amenorreia

Vias de Administração / Posologia ou Concentração: Via oral. 160mg a 550mg 1 a 2x ao dia.
SOP: 160mg 2x ao dia



Farmacologia

Mecanismo de Ação: A Berberina atua na **redução da resistência à insulina** pela ativação da via de sinalização da insulina e por favorecer o transporte e o consumo de glicose nas células. Ela também atua no **hiperandrogenismo** controlando o nível sérico de andrógenos ao melhorar os níveis de SHBG, reduzir a sinalização do receptor de andrógeno e a síntese de andrógenos. Ela favorece o controle do **metabolismo lipídico** anormal, uma vez que inibe a síntese e aumenta o metabolismo lipídico, além de aumentar a síntese de adipocinas como a adiponectina, além de estimular a liberação de GLP-1 intestinal, que melhora a sensibilidade à insulina, retarda o esvaziamento gástrico e reduz o apetite, contribuindo para o controle da **obesidade**. A berberina atua sobre a inflamação crônica, reduzindo a expressão de IL-6, PCR, TNF – α e outros fatores inflamatórios que induzem a apoptose de células granulares e tecais que dificultam a produção de folículos dominantes em mulheres com SOP, favorecendo, então, a **ovulação** nessas pacientes.

Efeitos Adversos: Nenhum efeito adverso observado nos pacientes que participaram dos estudos clínicos conduzido com BioBerON®.

Contraindicações / Precauções: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

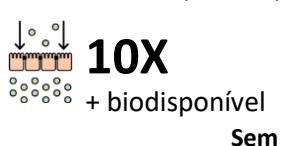
Referências Científicas

BioBerON® – A berberina da saúde da mulher

BioBerON® é uma forma inovadora de berberida proveniente do extrato de *Berberis aristata*, complexado com uma matriz fosfolipídica vegetal patenteada, que **aumenta em 10x a biodisponibilidade** oral dessa substância.

Diversos estudos têm demonstrado os benefícios da berberina no manejo da Síndrome do Ovário Policístico. Este fitocompósito melhora a resistência insulínica, promove o equilíbrio hormonal e o favorece o metabolismo lipídico, de modo a regular o sistema endócrino e a função reprodutiva das mulheres com esta condição clínica. Assim, BioBerON® é um importante aliado no tratamento e

controle da SOP, especialmente por ser 10x mais biodisponível e por não apresentar citotoxicidade, permitindo o uso da berberina por um período prolongado com segurança.



Um estudo clínico avaliou o perfil farmacocinético de BioBerON® em comparação com a berberina tradicional (HCl). Os resultados expressos no gráfico abaixo comprovam o aumento significativo da biodisponibilidade de BioBerON® (10x), contribuindo para o uso de menores doses de berberina.¹⁹

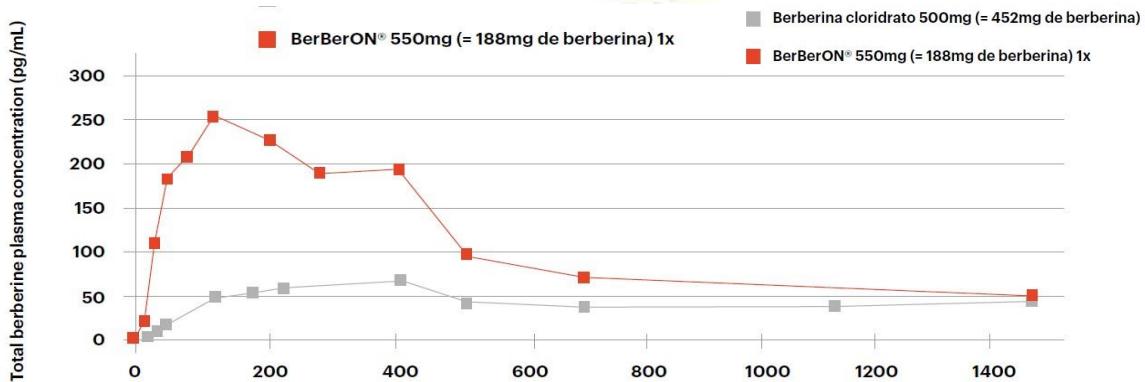


Figura 1 – Perfil farmacocinético de BioBerON®. Adaptado de Petrangolini 2021.

Parâmetro	Berberina HCl	BioBerON® 550mg
AUC _{last} (pg/mL*h)	1217 ± 129	4952 ± 647*
C _{max} (pg/mL*h)	76,70 ± 14,04	316,88 ± 26,60*
T _{max} (h)	3,59 ± 0,34	2,13 ± 0,33

Tabela 1 – Perfil farmacocinético e biodisponibilidade de BioBerON®

Considerando a massa molar de berberina de 452mg na berberina HCl e de 188mg em BioBerON®, ao avaliarmos os dados da área sobre a curva (AUC) de ambos, temos um incremento de praticamente 10x na biodisponibilidade de BioBerON® versus a berberina HCl. Em 24 horas após o tratamento com BioBerON®, os níveis plasmáticos de berberina ainda são bastante detectáveis e permitem supor que, com administração repetida, é possível alcançar o estado estacionário.¹⁹

O mesmo estudo avaliou o efeito de BioBerON® sobre a viabilidade de células Caco-2 intestinal, comparando com o extrato de *B. aritata* sem tecnologia. O potencial citotóxico tanto do extrato de berberina quanto do BioBerON® foi avaliado após incubação por 3 h em células de Caco-2 *transwell plated*, modelo bem conhecido e amplamente utilizado na literatura. Como demonstrado na Figura abaixo, BioBerON® não é tóxico nas diluições testadas até 4,5 mg/mL de berberina na concentração final, mesmo que uma inibição de 22% da viabilidade tenha sido observada na maior concentração testada (8,2 mg/mL). No entanto, o extrato de berberina inibiu significativamente a viabilidade em apenas 2,1 mg/mL e atingiu cerca de 50% de inibição da viabilidade na concentração final de 8,2 mg/mL.¹⁹

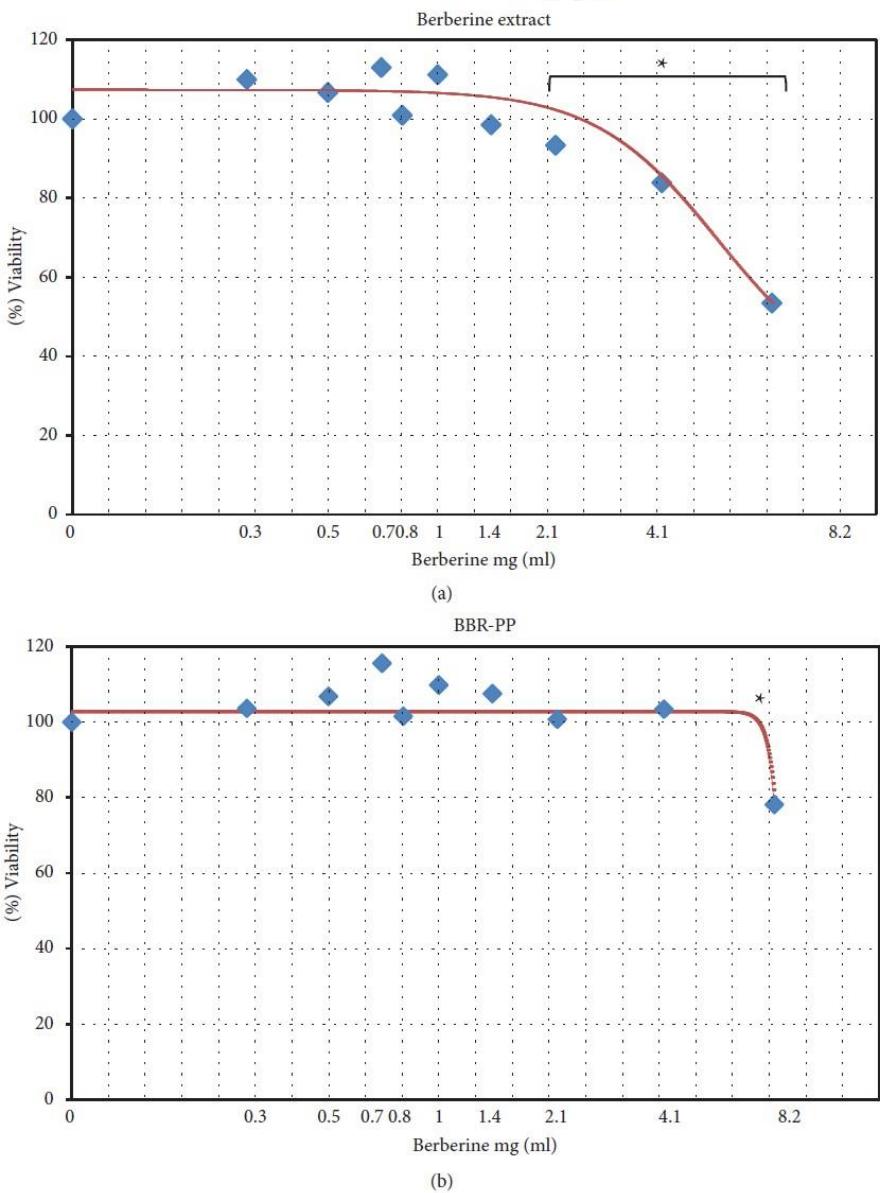


Figura 2 - Efeito do extrato de berberina (a) e BioBerON® (BBR-PP) (b) sobre a viabilidade intestinal de células Caco-2 intestinal. (Petrangolini, 2021).

Para confirmar a segurança antes da realização do estudo em humanos, foi realizado um ensaio de toxicidade aguda, indicando que o BioBerON® não induz efeitos tóxicos após a administração oral de uma dose única de 2000 mg/kg. A ausência de mortalidade e a ausência de sinais clínicos adversos em ratos demonstraram que a toxicidade aguda esperada (ATE) é superior a 2000 mg/kg de peso corporal.¹⁹

Também foi conduzido um estudo de solubilidade *in vitro* de BioBerON® em comparação com berberina HCl e extrato de *B.aristata* sem tecnologia. O ensaio foi conduzido em fluido gástrico simulado em estado de jejum (FaSSGF) em pH 1,6, fluido intestinal simulado em estado de jejum (FaSSIF) em pH 6,5 e fluido intestinal simulado em estado de pós prandial (FeSSIF) em pH 5,0, Houve um aumento de 3-4 vezes na solubilidade de BioBerON® versus extrato de *B.aristata* nos três fluidos, Além disso, foi observado um **aumento na solubilidade de BioBerON® de cerca de 6 vezes** versus a berberina HCl.¹⁹

Com todos esses dados, foi possível concluir que a tecnologia empregada na produção de BioBerON® traz diversas vantagens para o produto, contribuindo para uma suplementação de berberina mais eficiente e segura. Este fato contribui de maneira importante para o emprego da berberina no tratamento da SOP, uma condição clínica crônica, que demanda tratamento prolongado e, portanto, requer segurança no uso desse fitocompósito por um período mais extenso.¹⁹

Síndrome do Ovário Policístico - SOP

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é o distúrbio endócrino mais comum nas mulheres em idade reprodutiva, com prevalência de cerca de 10%, onde as mudanças corporais geradas podem trazer perturbações físicas e psicológicas, com possível perda da qualidade de vida.¹¹

Esta síndrome está frequentemente associada a ovários aumentados e disfuncionais, níveis excessivos de andrógenos, resistência à insulina, dentre outros sinais e sintomas. Vale ressaltar que a SOP aumenta o risco de complicações adicionais como infertilidade, doenças cardiovesselares, diabetes tipo 2, síndrome metabólica, depressão, ansiedade e distúrbios alimentares.^{4,11}

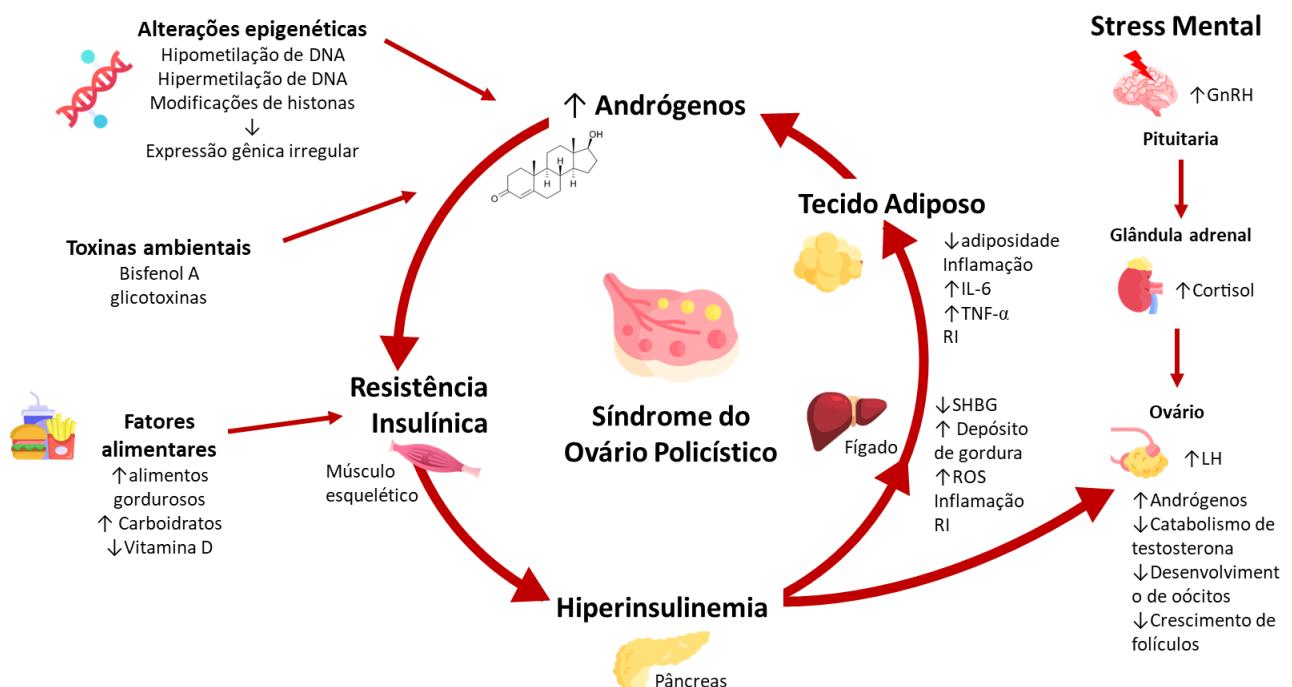


Figura 3 – Fatores que influenciam a Síndrome do Ovário Policístico. Adaptado de Sadeghi 2022.

O excesso de andrógenos pode trazer diversas manifestações como hirsutismo, acne e alopecia. Além disso, ele contribui para a morfologia policística dos ovários e está relacionado com a oligomenorreia e a infertilidade feminina (Figura 4). A resistência à insulina está presente na maioria dos casos, com hiperinsulinemia compensatória contribuindo para o hiperandrogenismo via estimulação da secreção de andrógenos ovarianos e inibição da produção hepática de globulinas ligadoras de hormônios sexuais (SHBG). A foliculogênese anormal e a produção de gonadotrofinas, particularmente a hipersecreção do hormônio luteinizante (LH), também contribuem para o desenvolvimento da SOP, normalmente mediados por fatores ambientais e genéticos.^{4,11}

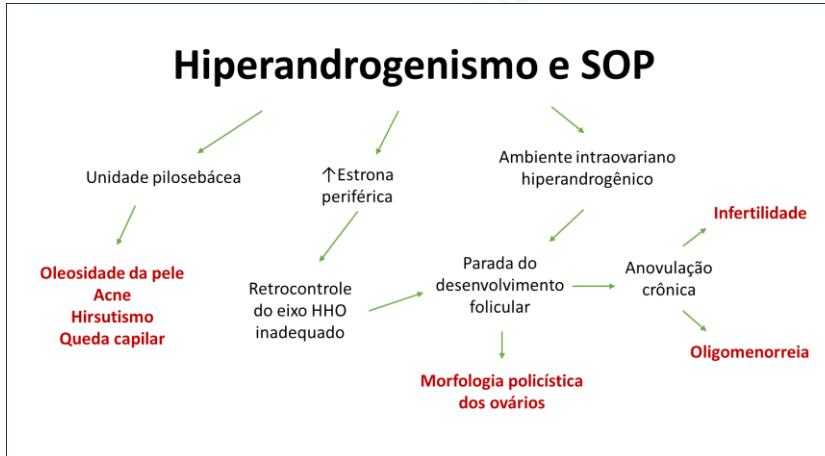


Figura 4 – Impactos do hiperandrogenismo na SOP. Adaptado de FEBRASGO 2019.

Fisiopatologia da SOP

Como a esteroidogênese ovariana requer estimulação de gonadotrofinas, o LH é um fator chave na hiperandrogenemia da SOP. A progesterona é o regulador primário da frequência de pulso do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), no entanto, na síndrome dos ovários policísticos, o gerador de pulsos de GnRH é relativamente resistente aos efeitos de *feedback* negativo da progesterona. Essa resistência parece ser mediada pelo excesso de andrógenos (uma vez que é revertido pelo bloqueador do receptor de andrógeno flutamida). As altas frequências de pulso de GnRH resultantes favorecem a produção de LH e limitam a produção de hormônio folículo estimulante (FSH), que promovem a produção de andrógenos e interferem no desenvolvimento folicular normal. A quantidade de andrógeno produzida pelas células da teca em pacientes com SOP é 20 vezes maior do que em pessoas normais.^{11,16}

A SOP está associada a anormalidades inerentes da esteroidogênese ovariana (e adrenal): células tecais ovarianas cultivadas de mulheres com a SOP secretam excesso de andrógenos e precursores, e mulheres com a síndrome dos ovários policísticos apresentam respostas esteroidogênicas ovarianas exageradas à estimulação com gonadotrofinas.^{11,16}

Ela também está associada à resistência insulínica e à hiperinsulinemia compensatória (Figura 6). A hiperinsulinemia contribui para a hiperandrogenemia de várias maneiras: aumenta a produção de andrógenos estimulados por LH pelas células da teca ovariana, potencializa a produção de andrógenos adrenais mediada por corticotropina e inibe a síntese hepática de SHBG, que aumenta os níveis de testosterona livre. Os efeitos precisos da hiperinsulinemia sobre a secreção de gonadotrofinas permanecem obscuros.^{11,16}

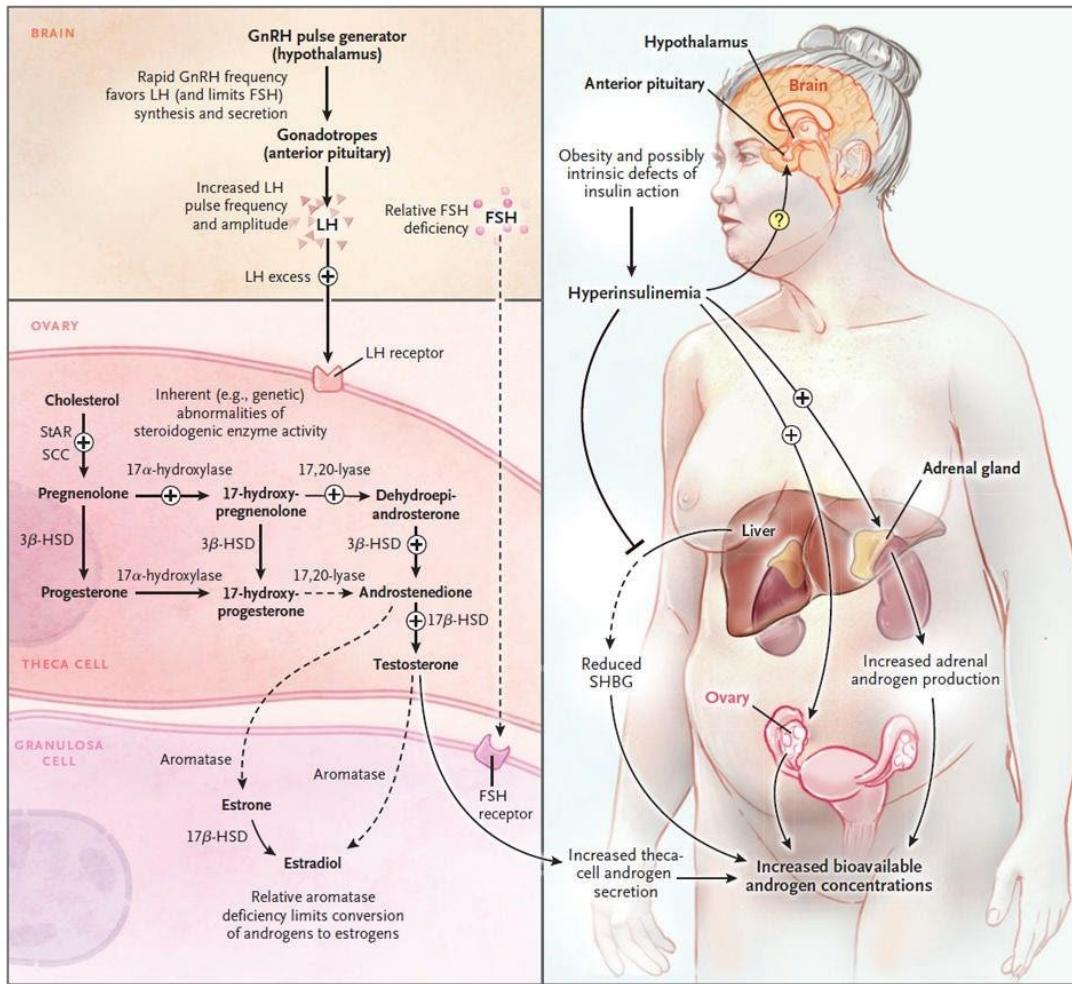


Figura 5 - Fisiopatologia Básica da Hiperandrogenemia na Síndrome dos Ovários Policísticos. (McCartney, 2016).

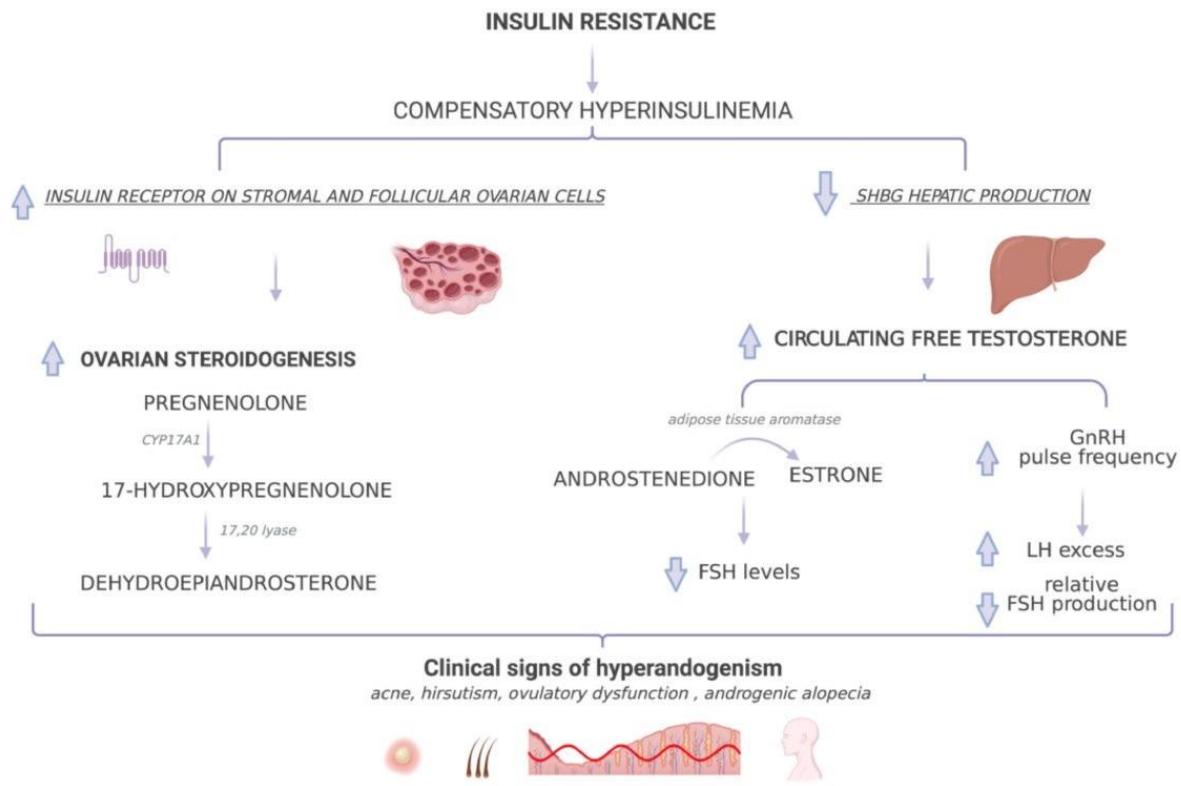


Figura 6 - Resistência à insulina e desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos. FSH: hormônio folículo-estimulante; LH: hormônio luteinizante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais. (Calcaterra, 2021).

Obesidade e SOP

A obesidade se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura, que acaba trazendo consequências negativas para a saúde como um todo, sendo um risco para muitas doenças, incluindo um amplo espectro de distúrbios endócrinos e reprodutivos. Nos dias atuais, a obesidade está amplamente difundida por todo o mundo e representa um dos maiores problemas de saúde pública, desde a infância até a vida adulta.³³

Os estudos têm apontado a obesidade como um fator contribuinte para o desenvolvimento da SOP, onde o tecido adiposo disfuncional favorece a resistência insulínica, mediada pela desregulação paracrína da produção de adipocinas (por exemplo, adiponectina) por citocinas secretadas por macrófagos infiltrados nesse tecido. A obesidade não apenas intensifica os fenótipos pré-existentes da SOP, mas também projeta resultados ruins no tratamento.^{10,11,16,20}

Além disso, os estudos apontam uma relação entre a obesidade durante a adolescência e o aparecimento da SOP na vida adulta, fato que preocupa considerando o aumento mundial da incidência de obesidade desde a infância.³³

No que diz respeito à saúde reprodutiva, mulheres com IMC elevado são mais propensas a procurar assistência médica para infertilidade. Menores taxas de procedimentos bem-sucedidos de reprodução assistida são encontradas entre mulheres com IMC elevado, com maior necessidade de estimulação ovariana prolongada. Além disso e dos efeitos dos fenótipos da SOP, há um risco amplificado de aborto espontâneo em pacientes com IMC acima de 25kg/m².¹⁰



Sendo assim, o sobrepeso e a obesidade estão relacionados com quadros de SOP mais severos, com complicações importantes, que dificultam o controle dessa condição clínica. Conforme pode ser observado no esquema abaixo, a obesidade, especialmente no que diz respeito à gordura visceral, prejudica o perfil metabólico e reprodutivo, contribuindo para o agravamento de todos os parâmetros da SOP.^{10,20}

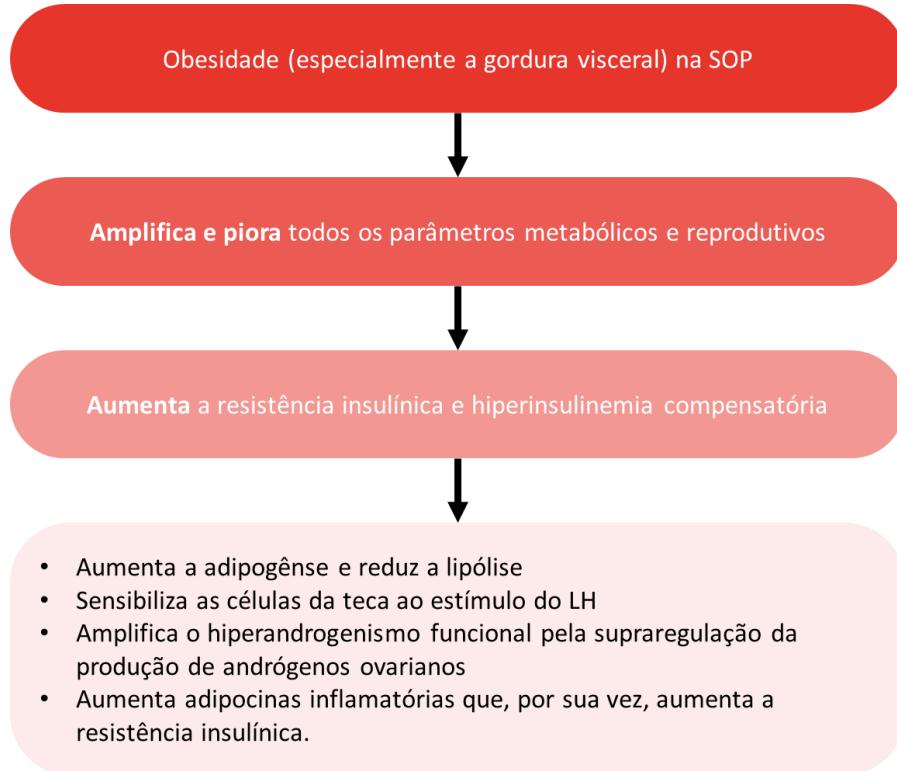


Figura 7 – Obesidade e SOP. Adaptado de Glueck 2018.

A alimentação exerce grande influência no desenvolvimento SOP, onde macro e micronutrientes podem favorecer o controle dessa condição clínica, conforme pode ser observado na Figura 8, abaixo:

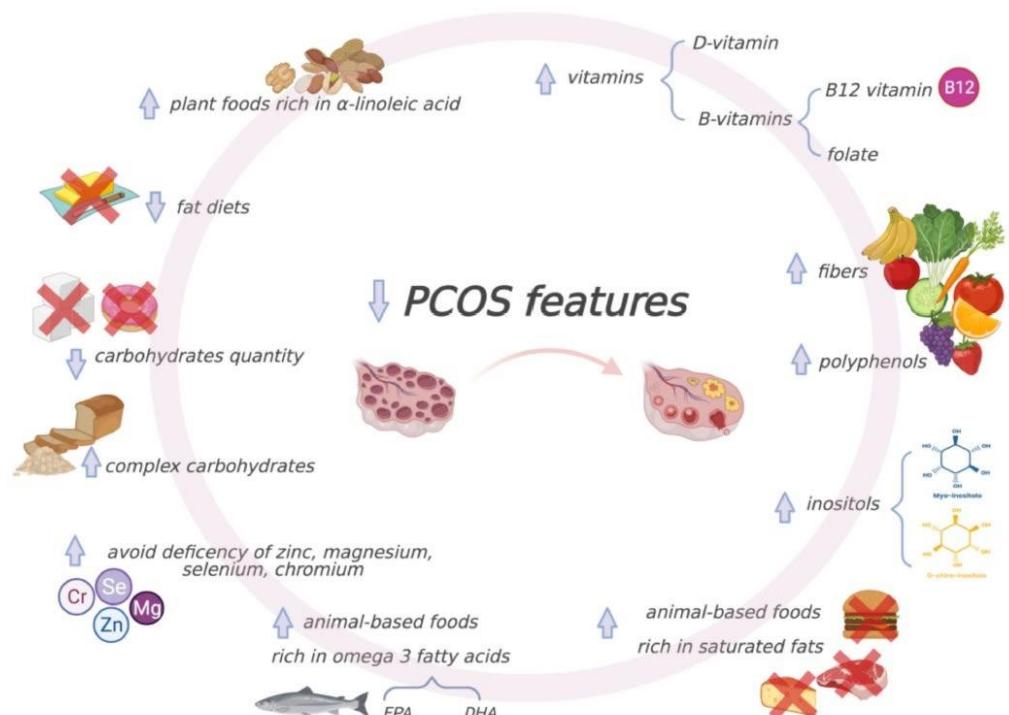


Figura 8 - Macro e micronutrientes com benefícios na síndrome dos ovários policísticos. (Calcaterra, 2021).

Neste sentido, promover a redução de peso, seja por estratégias farmacológicas e/ou não farmacológicas, contribui diretamente para o controle da SOP.

Berberina e SOP

A berberina é um fitoativo presente em diversas espécies botânicas e que conta com diversos estudos que comprovam sua eficácia e segurança no tratamento da SOP. Ela atua por diversos mecanismos relacionados com o desenvolvimento dessa síndrome, contribuindo para o controle efetivo de diversos parâmetros interrelacionados^{17,32}. O esquema a seguir resume o papel da berberina nos 4 principais fatores relacionados com a fisiopatologia da SOP.

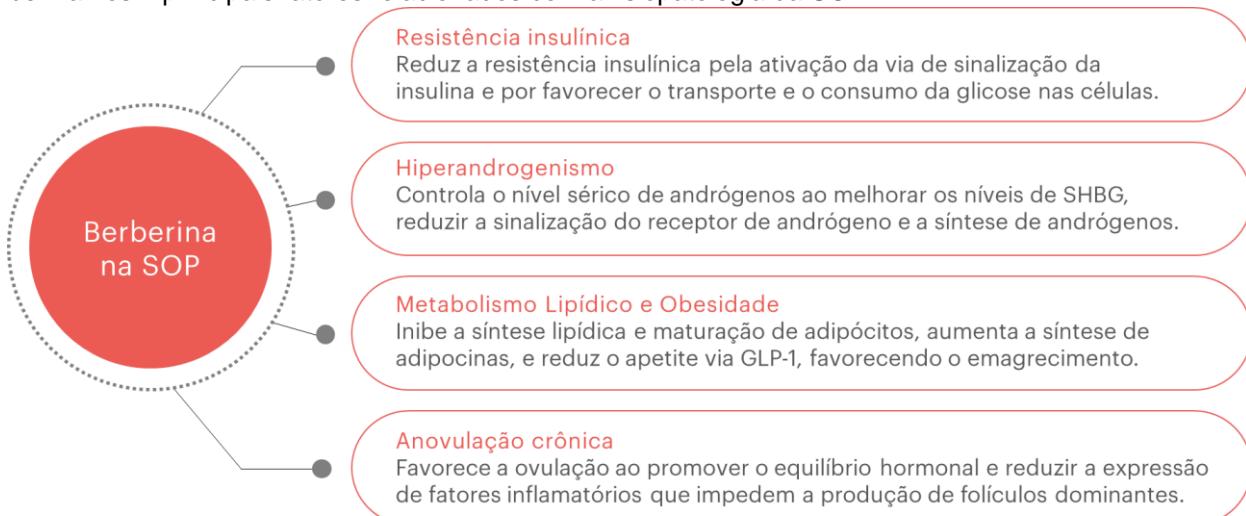




Figura 9 – Mecanismo de ação da Berberina na SOP.

Em mais detalhes, os estudos têm evidenciados múltiplas vias de atuação da Berberina que contribuem para o manejo da SOP, conforme descrito a seguir:

Resistência Insulínica: A berberina reduz a hiperglicemia e promove a redução da resistência à insulina pela ativação da via de sinalização da insulina e por favorecer o transporte e o consumo de glicose nas células. Isso ocorre pela ativação da expressão de proteínas-chave na via de sinalização insulínica PI3K/Akt/GSK-3 β , aumento da fosforilação da Akt, aumento a expressão da proteína transportadora de glicose GLUT4 e inibição da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), que tem relação direta com a e com a resistência insulínica (RI) e biossíntese de andrógenos. A berberina também estimula a produção de GLP-1 intestinal, favorecendo a produção de insulina pancreática, melhorando a sensibilidade à insulina, o que contribui para o controle do perfil glicêmico.

Hiperandrogenismo: A berberina melhora os sinais e sintomas do excesso de andrógenos, como acne e hirsutismo, ao aumentar os níveis de SHBG, estabilizando os níveis séricos de andrógenos livres. Ela também reduz os níveis séricos de testosterona ao reduzir a densidade de proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR) nas células da membrana folicular. A StAR faz o transporte de colesterol para dentro da célula, passo chave para a produção de esteroides pelas células da teca. O controle dos níveis de andrógenos ocorre também pela redução da expressão do gene CYP17a1 e aumento da expressão do CYP19a1. O CYP17A1 codifica a enzima produtora de esteroides citocromo p45017 α -hidroxilase (P450c17), que é necessária para a síntese de andrógeno e glicocorticoide. O CYP19A1 codifica aromatase, enzima que promove a conversão de andrógenos em estrogênios durante o desenvolvimento de esteroides.

Metabolismo lipídico e Obesidade: No tecido adiposo, a berberina inibe a maturação dos adipócitos e reduz o conteúdo lipídico nessas células através da via de sinalização PPAR. Ela também promove a ubiquitinação da Sirtuína 3 (SIRT3), uma das principais desacetilases dependentes de NAD $^{+}$ da mitocôndria, levando ao acúmulo de AMP, que ativa a sinalização da AMPK e promove ainda mais a captação de glicose e redução da síntese de triglicerídeos. A berberina também inibe a síntese de lipídios nos hepatócitos e, assim, reduz significativamente o armazenamento de lipídios no fígado. Além disso, ela aumenta a expressão do mRNA da adiponectina, e aumenta a proporção de adiponectina ativa na regulação pós-traducional, aumentando assim a sensibilidade à insulina. Ela também pode promover a expressão mRNA de visfatinina, uma adipocina relacionada à obesidade, gerada principalmente pelo tecido adiposo visceral, capaz de melhorar o processo patológico da SOP, através da manutenção da homeostase da glicose e regulação de genes relacionados ao estresse oxidativo, bem como a resposta inflamatória. O aumento da liberação de GLP-1 intestinal retarda o esvaziamento gástrico e reduz o consumo alimentar, o que favorece o controle de peso.

Função ovariana: No ovário, a berberina suprime a sinalização de receptores de andrógenos (RA), reduz os níveis de LH, testosterona e insulina, e melhora as manifestações policísticas do ovário. Além disso, no ovário de pacientes com SOP, há um estado inflamatório crônico e persistente, com produção de citocinas inflamatórias, que podem induzir apoptose de células granulares e tecais, dificultando a produção de folículos dominantes. A berberina reduz a expressão de IL-6, PCR, TNF- α e outros fatores inflamatórios no tecido ovariano, inibe a fosforilação de proteínas de macrófagos, lipopolissacarídeo (LPS) e fator nuclear (NF)- κ B, reduzindo assim os transmissores da resposta inflamatória secretados pelos macrófagos. Ela também reduz resposta inflamatória mediada pela PGE2 nos tecidos. Desta forma, é possível reduz os impactos da inflamação na função ovariana, contribuindo para a ovulação adequada.

Os potenciais alvos moleculares modulados pela berberina podem ser resumidos em cinco aspectos, como mostrado nesta figura 10: aliviar a RI, reduzir o nível de andrógeno sérico, aliviar o metabolismo lipídico anormal, melhorar o estresse oxidativo e aliviar a inflamação crônica. Em cada placa, existem muitos tipos diferentes de alvos, como genes, proteínas, receptores, vias e assim por diante. Pode-se concluir que, como um fitocompósito multialvo, a berberina desempenha seu papel através de vários alvos.

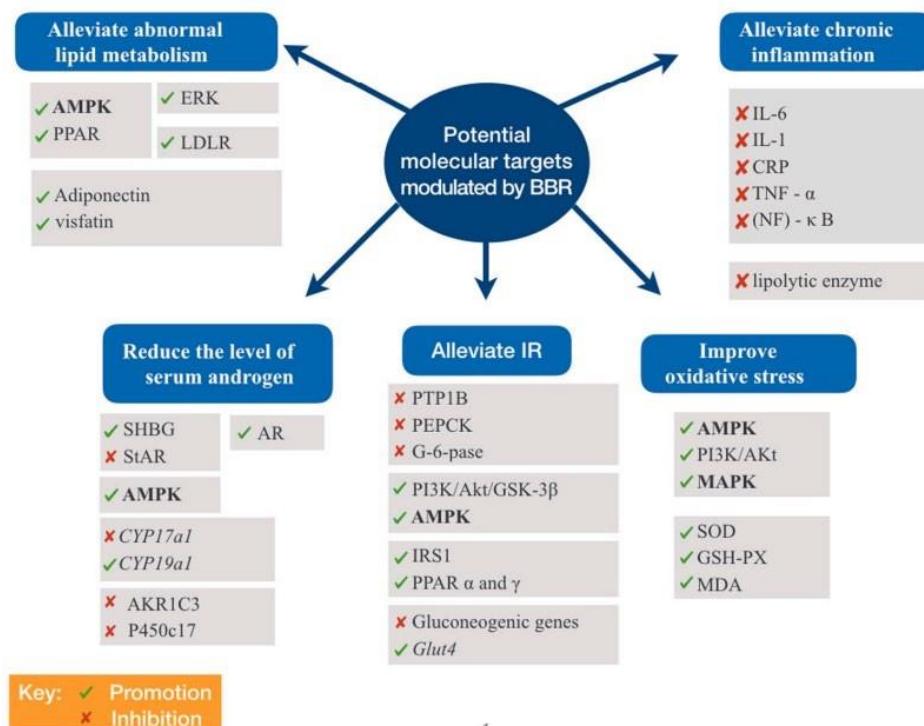


Figura 10 - Potenciais alvos moleculares modulados pela berberina. (Zhang, 2021).

Abreviações: AMPK: proteína quinase ativada por AMP; PPAR: receptores ativados por proliferadores de peroxissomo; ERK: quinase regulada extracelular; LDLR: receptor de lipoproteína de baixa densidade; IL-6: interleucina-6; IL-1: interleucina-1; PCR: proteína C reativa; TNF - α : fator de necrose tumoral - α ; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; AR: receptor de andrógeno; StAR: proteína reguladora aguda esteroidogênica; AKR1C3: aldo-cetoredutase 1C3; P450c17: P45017 α - hidroxilase; PTP1B: proteína tirosina fosfatase 1B; IRS1: substrato 1 do receptor de insulina; MAPK: proteína quinase ativada por mitógeno; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinase; G-6-pase: glicose-6-fosfatase; SOD: superóxido dismutase; GSH-PX: glutatona peroxidase; MDA: malondialdeído.

O esquema ao lado demonstra resumidamente os diversos mecanismos pelos quais a berberina atua, resultando na inibição da ligação do andrógeno no receptor de andrógeno e na promoção da ligação da insulina ao receptor de insulina. O efeito da berberina no metabolismo lipídico é um elo intermediário e, em última análise, afeta a ligação da insulina e seu receptor. Além disso, o aumento da sensibilidade à insulina também pode inibir a ligação dos andrógenos à receptores de andrógenos. Como consequência, temos um equilíbrio hormonal e metabólico que favorece a regulação da ovulação.³²

Abreviações: BBR: Berberina; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; AMPK: proteína quinase ativada por AMP; StAR: proteína reguladora aguda esteroidogênica; AR: receptor de andrógeno; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; MAPK: proteína quinase ativada por mitógeno; PPAR: receptores ativados por proliferadores de peroxissomo; SIRT3: Sirtuína 3

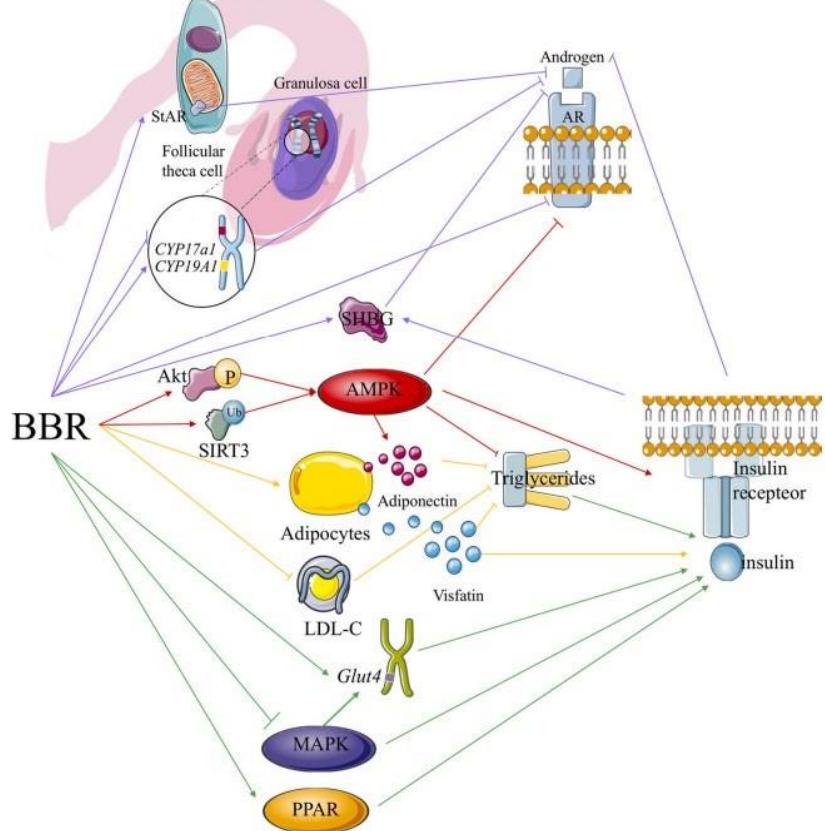


Figura 11 – Mecanismo de ação da Berberina na SOP. (Zhang, 2021).

Um estudo clínico conduzido com 12 pacientes, com idade entre 20 e 35 anos, diagnosticadas com SOP, avaliou a eficácia de BioBerOn® com relação à melhora da resistência insulínica, inflamação, perfil de hormônios sexuais e sintomas relacionados ao hiperandrogenismo, como acne e composição corpórea. As pacientes receberam 550 mg de BioBerOn® duas vezes ao dia por 60 dias e foram acompanhadas durante esse período.

Para avaliar o perfil glicêmico, a resistência insulínica e a função das células beta-pancreáticas, exames de HOMA e avaliação dos níveis de glicemia e insulina foram conduzidos. Após os 60 dias de tratamento, todos os parâmetros apresentaram redução significativa de 48,6%, 10,6% e 42,1%, respectivamente (tabela 2).

Parâmetros	T0		T1		T2	
	Média		Média	Variação (%) vs T0	Média	Variação (%) vs T0
HOMA (pt)	2,86 ± 1,55		1,81 ± 0,98	- 36,7	1,47 ± 0,63	- 48,6
Glicemia (mg/dL)	85,08 ± 5,21		79,33 ± 8,79	- 6,8	76,08 ± 8,13	- 10,6
Insulina (mcU/mL)	13,46 ± 7,25		9,02 ± 4,31	- 33,0	7,79 ± 3,11	- 42,1



Tabela 2 – Avaliação clínica de resistência insulínica e função de células beta-pancreáticas após suplementação com BioBerON®

As pacientes apresentaram uma redução expressiva dos níveis de VLDL e triglicérides, 17,5% e 17,4%, respectivamente, e apresentaram uma leve modulação dos níveis de colesterol total e LDL, bem como um aumento de HDL.

A suplementação com BioBerOn® também mostrou ser efetiva para modulação dos níveis de testosterona livre e SHBG (tabela 3), o que contribui para a redução dos sintomas de hiperandrogenismo, como a acne, que pode ser observado com a redução dos valores de GAGS (redução de 60,9%) e CADI (redução de 71,0%).

Parâmetros	T0		Variação (%) vs T0
	Média	Média	
SHBG (nmol/l)	62,73 ± 38,43	71,78 ± 39,25	+ 14,4
Testosterona livre (ng/mL)	0,46 ± 0,22	0,31 ± 0,31	- 32,6

Tabela 3 – Níveis de SHBG e Testosterona livre após suplementação com BioBerON®.

Além disso, as pacientes apresentaram melhora na composição corporal. Todos os parâmetros apresentaram redução significativa, sendo eles IMC, circunferência abdominal, circunferência do quadril, relação cintura-quadril (RCQ), tecido adiposo visceral (TAV), massa total e massa de gordura. Todos os resultados são apresentados na tabela 4.

Parâmetros	T0		Variação (%) vs T0	T2	
	Média	Média		Média	Variação (%) vs T0
IMC (Kg/m ²)	25,39 ± 3,69	24,70 ± 3,76	- 2,7	24,57 ± 3,74	- 3,2
TAV	456,92 ± 287,32	383,75 ± 284,10	- 16,0	357,0 ± 276,13	- 21,9
Circunferência abdominal (cm)	87,46 ± 9,11	86,0 ± 8,88	- 1,7	84,62 ± 8,27	- 3,2
Circunferência do quadril (cm)	106,0 ± 12,60	104,46 ± 12,65	- 1,5	104,08 ± 12,47	- 1,8
RCQ	0,83 ± 0,06	0,83 ± 0,06	0,0	0,82 ± 0,06	- 1,2
Massa total (Kg)	68,32 ± 10,87	66,71 ± 10,56	- 2,4	65,97	- 3,4
Massa gorda (g)	26147,58 ± 7230,92	25243,17 ± 6769,28	- 3,5	24433,08 ± 6565,32	- 6,6

Tabela 4 – Avaliação clínica de composição corporal após suplementação com BioBerON®.

BioBerOn® demonstrou ser eficaz para a redução da inflamação e do risco cardiovascular, o que foi observado por meio da redução significativa dos níveis de TNFα e de proteína C reativa em 50,4% e 42,4%, respectivamente. Nenhum efeito adverso foi relatado pelas pacientes ou observado através



de exames de função renal e hepática e CPK (Creatinofosfoquinase), comprovando a sua segurança.

Todos os resultados do estudo comprovam a eficácia da suplementação BioBerOn® para o tratamento de síndrome do ovário policístico, com efeitos pleiotrópicos no manejo de resistência insulínica, síndrome metabólica, melhora da composição corporal, redução do risco cardiovascular e redução dos sintomas de hiperandrogenismo³⁴.

Berberis aristata

A espécie botânica *Berberis aristata* pertence à família Berberidaceae, estabelecida por A.L. Jussieu no início de 1789. Aproximadamente 77 espécies de Berberis são relatadas da Índia, a maioria delas do Himalaia (1000-3000 m de altitude) e das colinas de Nilgiri no sul da Índia (1000-2400 m de altitude). *B. aristata* DC é a espécie mais importante desde os tempos antigos ayurvédicos por seu uso como droga bruta em diferentes formulações ayurvédicas e homeopáticas. Berberis é um importante gênero medicinal, caracterizado pelos sistemas indianos e europeus de medicamentos tradicionais para o tratamento de várias doenças, como febre, reumatismo, icterícia, nefrolitíase e cálculos

vesicais.¹³

O principal alcaloide protoberberina de *B. aristata* é a berberina, que possui inúmeras atividades farmacológicas. Apesar dos efeitos farmacológicos promissores e da segurança da berberina, **a má absorção oral devido à sua solubilidade aquosa extremamente baixa resulta em baixa biodisponibilidade oral, o que limita seu uso clínico.**^{12,13}

O uso isolado da berberina isolada, na forma HCl, reduz ainda mais a solubilidade desse alcalóide, representando uma baixíssima biodisponibilidade oral, menor que 5%, além de apresentar rápido metabolismo. Desta forma, se faz necessário o uso de alta doses (em torno de 1500mg/dia), o que prejudica a tolerabilidade dos pacientes em função dos distúrbios gastrointestinais gerados.^{12,19} As baixas concentrações plasmáticas da berberina podem ser explicadas por sua conversão para uma forma ionizada em condições fisiológicas e auto-agregação em condições de baixo pH, como no meio gástrico, diminuindo, assim, sua solubilidade e sua permeabilidade no trato gastrointestinal. A baixa solubilidade em água da berberina causada pela estrutura molecular plana rígida e unidade quaternária de amônio sempre leva a uma eficiência de absorção muito baixa no trato gastrointestinal.¹²

Outras barreiras para a baixa biodisponibilidade oral são a reextração hepatobiliar, o efluxo mediado pela glicoproteína P (P-GP) e a metabolização pelo CYP2D6 e CYP3A4 no intestino (pela flora intestinal) que transformam a berberina em metabólitos – berberrubina, demetilenoberberina e jatrorizzina – cuja biodisponibilidade também é baixa.¹²

A Berberina proveniente *B. aristata*, é significativamente mais solúvel que a forma HCl, o que pode aumentar potencialmente a biodisponibilidade desse fitoativo. Além disso, a preservação do fitocomplexo da planta traz benefícios adicionais, não atribuído ao uso de um fitoativo isolado.¹³

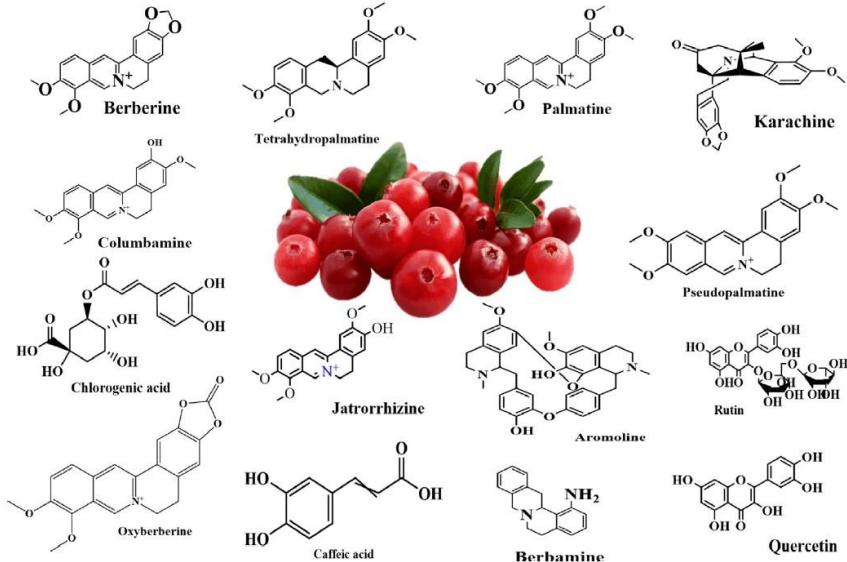


Figura 12 – Fitocomplexo de *Berberis aristata*. (Jahan, 2022).

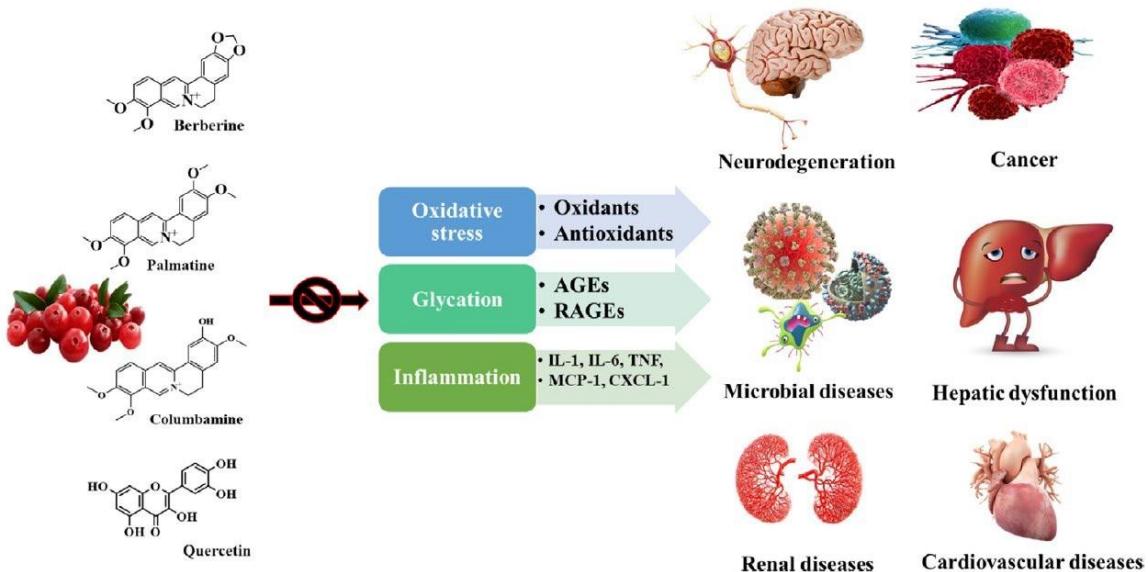


Figura 13 - Representação dos efeitos farmacológicos globais de *B. aristata* e seus metabólitos secundários. (Jahan, 2022).

Estudos apontam os benefícios antidiabéticos de *B. aristata* e seus metabólitos secundários, mecanismo especialmente útil para o manejo da SOP. O esquema abaixo descrito em um recente estudo demonstra que estes compostos bioativos inhibem a atividade de enzimas metabolizadoras de carboidratos, ou seja, amilase (1) e glucosidase (2) e impedem a conversão de polissacarídeos complexos em oligo e monossacarídeos (especialmente glicose) para combater a hiperglicemia; estimular a expressão de GLUT-4 (3) e o transporte de glicose GLUT-4-mediado (4); up-regulate da expressão de GLP1-R (5) para facilitar a modulação dirigida por GLP-1/incretina da expressão de insulina e glucagon (6); estimular a glicólia-ysis através do aumento da atividade da hexoquinase-IV (HK-IV) (7) e subsequente produção de energia através da respiração (8); regular a glicogênese (9) e glicogenólise (10); modular a expressão do glucagon GLP-1-dependente (11); estimular a

conversão do excesso de glicose em ribose e outros metabólitos/açúcares via inibição da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (12); inibir o processo de gliconeogênese do piruvato e outros precursores, ou seja, glicerol via bloqueio das atividades da frutose 1,6-bisfosfatase (FB-Pase) (13), glicose 6-fosfatase (G6-Pase) (14) e glucagon (15); inibir a conversão de triglycerídeos em ácidos graxos (16) e inibir a inativação do GLP-1 mediado por DPP4 (17).¹³

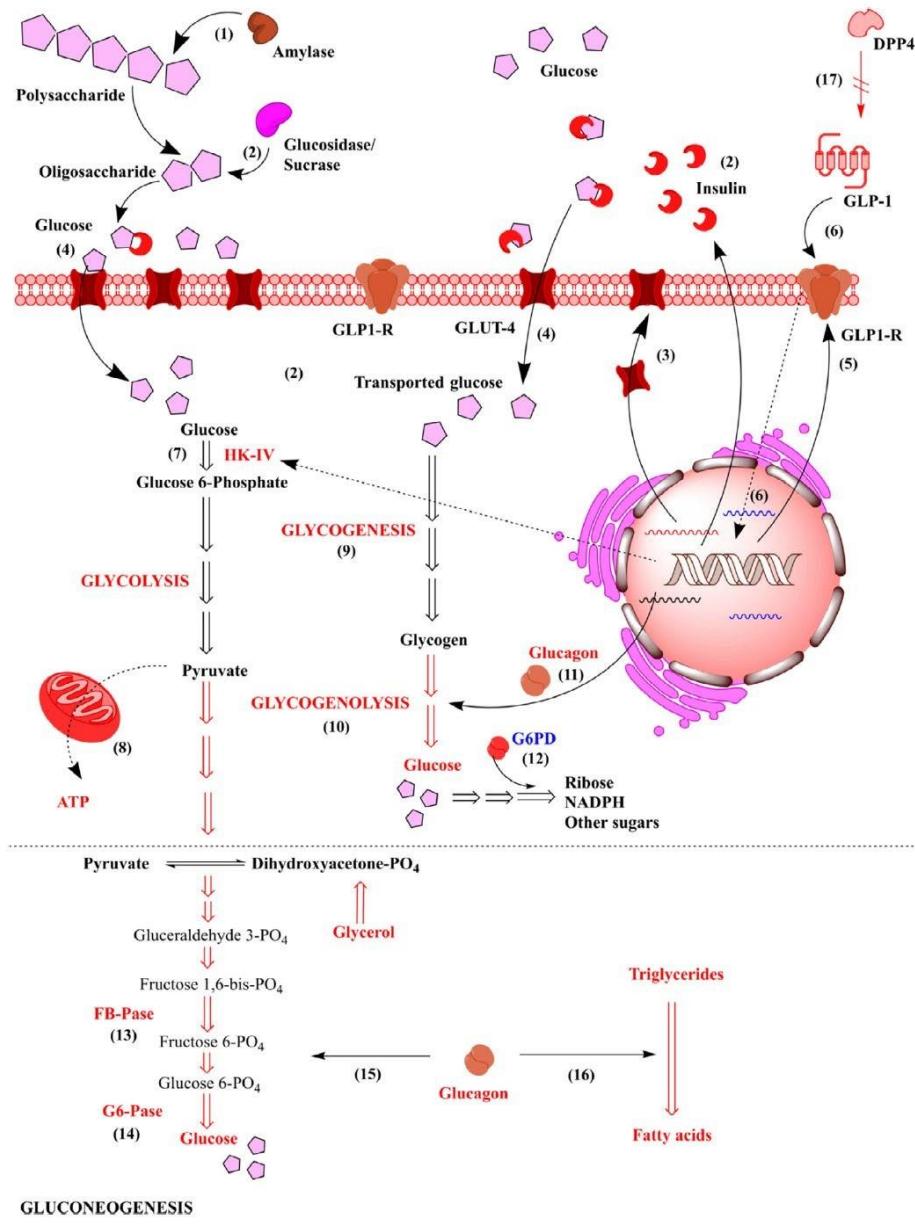


Figura 14 – Papel de *B. aristata* no metabolismo da glicose. (Jahan, 2022).

Além dos benefícios antidiabéticos, *B. aristata* e seus compostos bioativos contribuem para a saúde cardiovascular, com redução do colesterol. Os mecanismos, esquematizado na figura abaixo, incluem: supressão do mRNA HMG-R e expressão proteica (1), bem como atividade subsequente para limitar a síntese de coles-terol (2); a estimulação da compressão do LDL-R (3) e a reciclagem

do LDLR para a superfície celular hepática para facilitar a captação do LDL-C e diminuir a carga aterogênica circulatória (4); supressão da expressão de PCSK-9 (5) para restringir a interação entre PCSK-9 e EGF-A de LDL-R e subsequente degradação lisossômica de LDL-R (6); redução do colesterol circulatório e seu acúmulo nas artérias (7) e prevenção da modificação oxidativa do LDL-C impulsionada por ROS para gerar LDL-Ox (8), que é mais propensa a ficar presa entre o eixo médiointimal e provoca cascatas imunogênicas e inflamatórias que alimentam ainda mais o ritmo de formação de placas ateroscleróticas.¹³

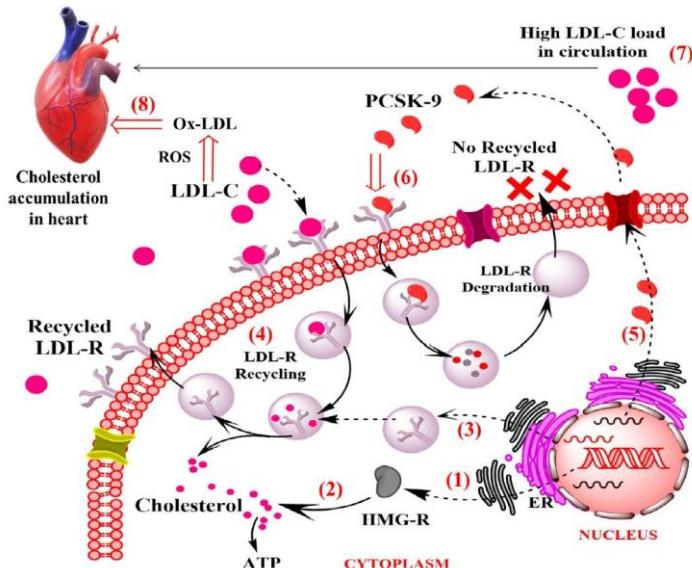


Figura 15 - Papel de *B. aristata* e seus metabólitos bioativos no gerenciamento do risco cardiovascular da homeostase do colesterol. (Jahan, 2022).

Berberina e GLP-1 na SOP

O GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1) é uma incretina, hormônio produzido pelo trato gastrointestinal e liberado quando há a entrada de alimentos no intestino. Uma vez liberadas, as incretininas estimulam a secreção de insulina, sendo o GLP-1, o tipo predominante.²

O GLP-1 é um importante componente envolvido na sobrevivência das células pancreáticas. Ele ativa a adenilato ciclase (AC), que converte o ATP em adenosina monofosfato cíclico (cAMP), ativando a proteína EPAC, que leva a um aumento na concentração intracelular de Ca²⁺. Isso estimula a migração e exocitose dos grânulos de insulina. Além disso, sabe-se que o AMPc também influencia a exocitose dos grânulos de insulina via sinalização PKA.²⁴

Os estudos têm demonstrado que a berberina é capaz de atuar no estímulo da liberação de GLP-1 intestinal, representando ação no aumento da secreção de insulina. Como resultado, ela é capaz de melhorar a glicemia, retardar o esvaziamento gástrico e favorecer o controle do apetite.^{2,24}

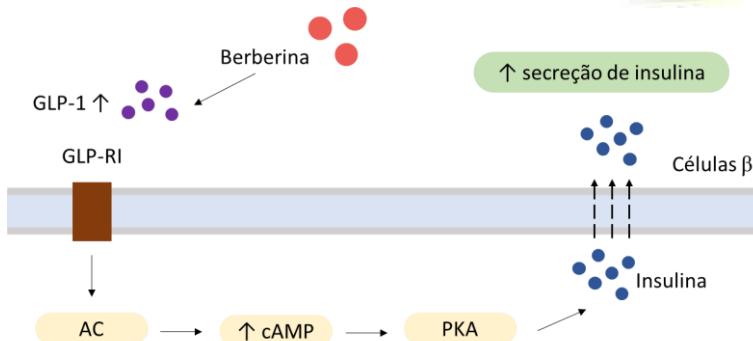


Figura 16 – Berberina e GLP-1 intestinal. Adaptado de Utami, 2023.

Referências Bibliográficas

1. Dossiê Técnico do Fabricante
2. Antonio R. Chakra. Efeito fisiológico das incretinas. Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine. Vol. 6 (7B), jul 2006.
3. Aswal, J & Dobhal, Rajendra & Uniyal, Devi Prasad & Chander, Vikas & Nautiyal, Vikas. A review on Pharmacological potential of Berberine; an active component of Himalayan *Berberis aristata*. The Journal of Phytopharmacology. 6. 53-58. (2017).
4. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. Front Biosci (Elite Ed). 2014 Jan 1;6(1):104-19.
5. Behl T, Singh S, Sharma N, Zahoor I, Albarati A, Albratty M, Meraya AM, Najmi A, Bungau S. Expatiating the Pharmacological and Nanotechnological Aspects of the Alkaloidal Drug Berberine: Current and Future Trends. Molecules. 2022 Jun 9;27(12):3705.
6. Bhanu Malhotra, Giriraj T. Kulkarni, Neerupma Dhiman, D.D. Joshi, Subhash Chander, Amit Kharkwal, Arun K. Sharma, Harsha Kharkwal. Recent advances on *Berberis aristata* emphasizing berberine alkaloid including phytochemistry, pharmacology and drug delivery system. Journal of Herbal Medicine. Volume 27, 2021, 100433, ISSN 2210-8033.
7. Fang X, Wu H, Wei J, Miao R, Zhang Y, Tian J. Research progress on the pharmacological effects of berberine targeting mitochondria. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 11;13:982145.
8. FEBRASGO. Femina. SOP: Síndrome dos ovários policísticos Volume 47, Número 9, 2019
9. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. Indian J Med Res. 2019 Oct;150(4):333-344.



10. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019 Mar;92:108-120.
11. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Apr;7(4):219-31.
12. Ionescu OM, Frincu F, Mehedintu A, Plotogea M, Cirstoiu M, Petca A, Varlas V, Mehedintu C. Berberine-A Promising Therapeutic Approach to Polycystic Ovary Syndrome in Infertile/Pregnant Women. *Life (Basel)*. 2023 Jan 2;13(1):125.
13. Jahan, Firdaus & Alvi, Sahir & Islam, Mohammad. *Berberis aristata* and its secondary metabolites: Insights into nutraceutical and therapeutical applications. 5. 100184. (2022).
14. Komal, Sharma & Ranjan, Bairwa & Neelam, Chauhan & Birendra, Shrivastava & Saini, Neeraj. *Berberis aristata: A Review*. International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy. 2. (2011).
15. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Aug;130:163-170.
16. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):54-64.
17. Mirzaee F, Razmjouei P, Shahrahmani H, Vafisani F, Najaf Najafi M, Ghazanfarpour M. The effect and safety of Berberine on polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Obstet Gynaecol*. 2021 Jul;41(5):684-689.
18. Mishra N, Verma R, Jadaun P. Study on the Effect of Berberine, Myoinositol, and Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomised Study. *Cureus*. 2022 Jan 31;14(1):e21781.
19. Petrangolini G, Corti F, Ronchi M, Arnoldi L, Allegrini P, Riva A. Development of an Innovative Berberine Food-Grade Formulation with an Ameliorated Absorption: In Vitro Evidence Confirmed by Healthy Human Volunteers Pharmacokinetic Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Nov 27;2021:7563889.
20. Rondanelli M, Infantino V, Riva A, Petrangolini G, Faliva MA, Peroni G, Naso M, Nichetti M, Spadaccini D, Gasparri C, Perna S. Polycystic ovary syndrome management: a review of the possible amazing role of berberine. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jan;301(1):53-60.
21. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Tsatsakis A, Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 6;23(2):583.
22. Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Sep;14(9):1081-1089.
23. Sun Y, Jin C, Zhang X, Jia W, Le J, Ye J. Restoration of GLP-1 secretion by Berberine is associated with protection of colon enterocytes from mitochondrial overheating in diet-induced obese mice. *Nutr Diabetes*. 2018 Sep 24;8(1):53.
24. Utami AR, Maksum IP, Deawati Y. Berberine and Its Study as an Antidiabetic Compound. *Biology*. 2023; 12(7):973.
25. Wawrzkiewicz-Jałowiecka A, Kowalczyk K, Trybek P, Jarosz T, Radosz P, Setlak M, Madej P. In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 25;21(19):7054.
26. Wu W, Xia Q, Guo Y, Wang H, Dong H, Lu F, Yuan F. Berberine enhances the function of db/db mice islet β cell through GLP-1/GLP-1R/PKA signaling pathway in intestinal L cell and islet α cell. *Front Pharmacol*. 2023 Jul 4;14:1228722.
27. Xie L, Zhang D, Ma H, He H, Xia Q, Shen W, Chang H, Deng Y, Wu Q, Cong J, Wang CC, Wu X. The Effect of Berberine on Reproduction and Metabolism in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Dec 13;2019:7918631.
28. Yao K, Zheng H, Qi X. Association between polycystic ovary syndrome and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2023 Oct 2.



29. Yu Y, Hao G, Zhang Q, Hua W, Wang M, Zhou W, Zong S, Huang M, Wen X. Berberine induces GLP-1 secretion through activation of bitter taste receptor pathways. *Biochem Pharmacol*. 2015 Sep 15;97(2):173-7.
30. Yu Y, Liu L, Wang X, Liu X, Liu X, Xie L, Wang G. Modulation of glucagon-like peptide-1 release by berberine: in vivo and in vitro studies. *Biochem Pharmacol*. 2010 Apr 1;79(7):1000-6.
31. Zhang Q, Xiao X, Li M, Li W, Yu M, Zhang H, Ping F, Wang Z, Zheng J. Berberine moderates glucose metabolism through the GnRH-GLP-1 and MAPK pathways in the intestine. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Jun 9;14:188.
32. Zhang SW, Zhou J, Gober HJ, Leung WT, Wang L. Effect and mechanism of berberine against polycystic ovary syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jun;138:111468.
33. Calcaterra V, Verduci E, Cena H, Magenes VC, Todisco CF, Tenuta E, Gregorio C, De Giuseppe R, Bosetti A, Di Profio E, Zuccotti G. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients*. 2021 May 28;13(6):1848.
34. Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, Allegrini P, Giacosa A, Fazia T, Bernardinelli L, Gasparri C, Peroni G, Perna S. Berberine Phospholipid Is an Effective Insulin Sensitizer and Improves Metabolic and Hormonal Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A One-Group Pretest–Post-Test Explanatory Study. *Nutrients*. 2021 Oct 19; 13, 3665.