

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE ENFERMAGEM

GABRIELLA OLIVEIRA LIMA

**ANÁLISE EXPERIMENTAL DO USO DE *BROSIMUM* SP. COMO
HIPOGLICEMIANTE DE ORIGEM NATURAL EM RATOS *WISTAR* INDUZIDOS A
DIABETES MELLITUS**

BELÉM
2018

GABRIELLA OLIVEIRA LIMA

**ANÁLISE EXPERIMENTAL DO USO DE *BROSIMUM* SP. COMO
HIPOGLICEMIANTE DE ORIGEM NATURAL EM RATOS *WISTAR* INDUZIDOS A
DIABETES MELLITUS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura e Bacharelado em Enfermagem da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de Bacharel e Licenciatura em Enfermagem.

Orientadora: Prof^a Dr^a Verônica Regina Lobato de Oliveira Bahia.

Instituto de Ciências Biológicas - ICB – UFPA

Coorientador: Prof. Dr. Moisés Hamoy
Instituto de Ciências Biológicas - ICB – UFPA

BELÉM

2018

GABRIELLA OLIVEIRA LIMA

**ANÁLISE EXPERIMENTAL DO USO DE *BROSIMUM* SP. COMO
HIPOGLICEMIANTE DE ORIGEM NATURAL EM RATOS *WISTAR* INDUZIDOS A
DIABETES MELLITUS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura e Bacharelado em Enfermagem da Universidade Federal do Pará, para obtenção do grau de Bacharel e Licenciatura em Enfermagem.

Orientadora: Prof^a Dr^a Verônica Regina Lobato de Oliveira Bahia.
Instituto de Ciências Biológicas - ICB – UFPA
Coorientador: Prof. Dr. Moisés Hamoy
Instituto de Ciências Biológicas - ICB – UFPA

Orientadora: Prof.^a Dr^a Verônica Regina Lobato de Oliveira Bahia
Instituto de Ciências Biológicas – Faculdade de Biologia - UFPA

Avaliadora: Prof.^a Dr^a Maria Auxiliadora P. Ferreira
Instituto de Ciências Biológicas – Faculdade de Biologia – UFPA

Avaliador: Prof. Dr. Eliã Pinheiro Botelho
Instituto de Ciências da Saúde – Faculdade de Enfermagem – UFPA

BELÉM

2018

“Se eu vi mais longe, foi por estar
sobre ombros de gigantes.”

Isaac Newton

À Deus.
À minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus antes de tudo, pois à Ele toda honra e glória para sempre, certamente não estaria de pé se não fosse o seu infinito Amor.

À minha mãe por toda força, incentivo e amor. Por toda a sua dedicação a mim, que foi capaz dos maiores sacrifícios para eu chegar onde estou e me motivar a ir mais longe. Se cheguei até aqui, foi por ela ter sonhado com um futuro melhor para mim e toda a nossa família.

À toda a minha família, pela compreensão e carinho nos momentos em que estive ausente. Em especial minhas irmãs, Jullie, Kamilla e Giovanna por toda a compreensão nos momentos mais difíceis, nos momentos em que realmente precisei.

Agradeço à melhor professora e orientadora do mundo Verônica Regina Lobato de Oliveira Bahia, por acreditar em mim e que de forma tão doce e firme me guiou como uma mãe, me aconselhando, apoiando e me ouvindo nos momentos mais difíceis da graduação. Que ajudou a confiar em mim mesma e manter a calma em qualquer circunstância, pois tudo daria certo.

À todo o corpo docente da Faculdade de Enfermagem por todo o conhecimento passado.

À professora Roseneide Tavares que desde o início da graduação me ajudou em diversos momentos.

Muito obrigada ao professor Moisés Hamoy por ter sido meu coorientador neste trabalho e oferecer o espaço do seu laboratório para que eu desse prosseguimento a ele. Agradeço a ele por todas as suas valiosas contribuições.

Obrigada a professora Maria Auxiliadora P. Ferreira e a Eliã Pinheiro Botelho pela disponibilidade e atenção de avaliarem meu trabalho e por ajudarem com as suas contribuições.

À Débora, Yasmin, Angélica, Suenne, Milene, Bruna, Joice, Gabriela e Letícia, minhas mimosas, agradeço pelas risadas e por todos os bons e difíceis momentos que passamos juntas, pela disposição em ajudarem umas as outras, pelas parcerias em todos os trabalhos. Nunca esquecerei do coração alegre de cada uma. Por fazerem todo o período da faculdade valer a pena.

O meu imenso obrigada aos meus amigos do Labinho, Cereja, Alice, Brenda, Jhennifer, Bianca, Thiaguinho, Gabriel, João Jorge e Ailin que estiveram comigo durante todos esses anos de laboratório. Pelas parcerias durante os trabalhos, festinhas, comida, os cafés de fim de tarde, conversas e compartilhamento de experiências que sempre fizemos. Muito obrigada por me acolherem nas suas vidas, por aceitarem as minhas ideias malucas, hiper criativas e sem noção. Em especial a Jhennifer, suas tabelas e suas risadas que colaboraram extremamente para que este trabalho fosse realizado, pela companhia durante todo o período experimental. À Bianca por ter me auxiliado em tudo o que precisei. À Brenda por seu incentivo. À Alice por ter me ajudado com este trabalho. Muito obrigada por todo o carinho e amor, eu amo vocês e estarão guardados para sempre no meu coração.

Agradeço à Amarildo por ter me fornecido as cobaias para este trabalho.

À Cris por ter me dado todo o papel que o ICB podia oferecer. E por todas as vezes que limpou o laboratório para que eu pudesse me concentrar, só quem tem mania de limpeza pode imaginar isso.

Minha gratidão aos meus amigos pelo carinho e apoio de sempre. Pela amizade que é capaz de preencher o coração de amor. Agradeço por todo o apoio, todos os incentivos e todas as orações que foram extremamente preciosas.

Obrigada à todos os envolvidos neste trabalho, sem eles, ele não estaria aqui. O meu mais sincero obrigada.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 DIABETES <i>MELLITUS</i>	11
1.2 CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES <i>MELLITUS</i>	12
1.3 PREVENÇÃO E TRATAMENTO	14
1.4 USO DE HIPOGLICEMIANTES NATURAIS.....	15
2. <i>BROSIMUM POTABILE</i> SP. (LEITE-DO-AMAPÁ)	18
3. JUSTIFICATIVA	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 OBJETIVO GERAL	20
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	20
5. MATERIAL E MÉTODOS	21
5.1 ANIMAIS EXPERIMENTAIS	21
5.2 INDUÇÃO DA DIABETES	21
5.3 EVOLUÇÃO CLÍNICA	22
5.4 ALIMENTAÇÃO E INTERVENÇÃO.....	23
5.5 EUTANÁSIA	23
5.6 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA.....	23
5.7 ANÁLISE BIOQUÍMICA	24
5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
5.9 ASPECTOS ÉTICOS	24
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6.1 MODELO EXPERIMENTAL.....	25
6.2 EVOLUÇÃO CLÍNICA	26
6.3 TRATAMENTO COM <i>BROSIMUM</i> SP.....	33
7. CONCLUSÃO	38
8. REFERÊNCIAS	39

LISTA

TABELA 1: Valores médios da glicemia dos ratos <i>Wistar</i> antes e pós-indução com solução de aloxana.	25
TABELA 2: Valores médios do consumo hídrico de ratos <i>Wistar</i> induzidos a DM ...	27
FIGURA 1. Ingesta hídrica de ratos <i>Wistar</i> induzidos a dm por períodos de tratamento	27
TABELA 3: Valores médios do consumo alimentar de ratos <i>wistar</i> induzidos a DM	28
FIGURA 2. Consumo alimentar em ratos <i>Wistar</i> induzidos a dm durante os períodos de tratamentos	28
TABELA 4: Valores médios do peso dose ratos <i>Wistar</i> induzidos a DM.....	29
FIGURA 3. Peso dos ratos <i>Wistar</i> induzidos a DM durante os períodos de tratamento	29
TABELA 5: Valores médios dos números de ilhotas pancreáticas por animais experimentais.	31
FIGURA 4: Fotomicrografia do pâncreas de ratos <i>Wistar</i>	32
TABELA 6: Valores médios da glicemia (mg/dl) de ratos <i>Wistar</i> induzidos a DM e tratados com o látex do <i>Brosimum</i> sp.	33
FIGURA 5. Tratamento de dm em ratos <i>Wistar</i> com <i>Brosimum</i> sp.....	33
TABELA 7: Análise bioquímica de ratos <i>Wistar</i> ao final do tratamento experimental com Leite-do-Amapá.	36

RESUMO

Diabetes Mellitus (DM) atualmente é considerada uma epidemia mundial em curso, caracterizada como um distúrbio crônico no metabolismo dos carboidratos, resultante de defeitos na ação da insulina e ou na sua secreção. Dentre todos os tratamentos utilizados para controle da doença, o uso da medicina tradicional, com o uso de plantas medicinais ainda se encontra presente, sendo utilizadas como coadjuvantes no seu tratamento. Um dos hipoglicemiantes de origem natural utilizado é o látex do *Brosimum* sp.(Leite-do-Amapá). Porém, pouco se sabe sobre seus reais efeitos farmacológicos e ou toxicidade. Nessa perspectiva, o presente estudo buscou identificar os possíveis efeitos do uso do Leite-do-Amapá em ratos *Wistar* com DM induzida com Aloxana. Foram analisados o índice glicêmico, ureia, creatinina, TGO, TGP e colesterol total. Os animais foram divididos em 03 grupos com a seguinte descrição: G1: Controle; G2: Hiperglicêmicos; G3: Diabéticos. O tratamento com suplementação do Leite-do-Amapá foi nas doses: 1 mL (1º período-3 dias), 2 mL (2º período-3 dias) e 3 mL (3º período-3 dias), 01 vez ao dia durante o período da manhã. Após os experimentos foram realizadas análise bioquímica do sangue e histopatológica do pâncreas. A evolução clínica quanto a ingesta hídrica dos ratos mostrou polidipsia nos grupos hiperglicêmicos e diabéticos; não houve variação entre os valores do consumo alimentar nos grupos. Apesar de o consumo alimentar ter permanecido o mesmo, o peso variou no grupo diabético, apresentando o menor peso entre os grupos. A análise histopatológica mostrou redução no número e tamanho das ilhotas de Langerhans, somado a isto o grupo diabético apresentou as células das ilhotas com aspecto eosinofílico e limites celulares imprecisos. A análise bioquímica não revelou diferença nos índices de ureia, creatinina e colesterol total. Porém, TGO e TGP apresentaram alterações nos grupos hiperglicêmicos e diabéticos, sugerindo alteração hepática. O tratamento com *Brosimum* sp. se mostrou eficaz na sua utilização como dose dependente. Gerando redução gradativa nos índices glicêmicos do grupo hiperglicêmicos, contudo seu uso deve ser cauteloso devido sua ação na função hepática.

Palavras-chave: Enfermagem; Etnofarmacologia; Moraceae.

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) atualmente é considerada uma epidemia mundial em curso. Estima-se que a população mundial com DM seja de aproximadamente 387 milhões, e que até o ano de 2035 chegue a 471 milhões de casos. O número de acometidos com DM está aumentando devido ao crescimento da expectativa de vida, industrialização, urbanização, maior consumo de dietas hipercalóricas e ricas em carboidratos de absorção rápida, aumento da prevalência de obesidade, sedentarismo e a maior sobrevivência de pacientes com DM (BRASIL, 2006; SHAW et al., 2010; MILECH et al., 2016).

Segundo Shaw et al.(2010), as estimativas sugerem que o número de DM em adultos provavelmente aumentará chegando a 69% da população em 2030, com aumento em cada grupo etário nos países em desenvolvimento. No Brasil, estima-se a existência de 11,9 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 80 anos, com DM podendo alcançar até 19,2 milhões em 2035 (IBGE, 2014).

Estudo de Marlebi & Franco (1992) na população brasileira evidenciou-se uma influência da idade na prevalência de DM. Observou-se um incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos, e de 17,4% na faixa etária de 60 a 69 anos. Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde – PNS estimou que, no Brasil, 6,2% da população com 18 anos ou mais de idade referiram diagnóstico médico de diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens. (IBGE, 2014).

A partir destes dados, observamos o crescimento de DM no Brasil e que independentemente da faixa etária ocorre um aumento de pessoas acometidas por essa enfermidade. Estudos que contribuam para prevenção, controle e tratamento são de extrema necessidade, tanto para melhor compreendê-la, quanto para encontrar meios alternativos e coadjuvantes acerca do tratamento da doença.

1.1 DIABETES MELLITUS

A DM não se trata unicamente de uma doença, mas sim um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum à hiperglicemia (excesso de glicose no sangue), resultante de defeitos na ação da insulina e ou na sua secreção (MILECH et al., 2016).

A insulina é um hormônio sintetizado pelas células β do pâncreas que tem como função permitir que a glicose presente na corrente sanguínea seja internalizada pelas células para ser utilizada ou como fonte de energia e ou armazenada. A sua produção ocorre após um estímulo fisiológico, como a alimentação, por exemplo. A glicose nas células β , estimula a síntese e secreção desse hormônio que serão armazenados em grânulos secretórios que serão secretados diante de uma estimulação. Este processo acarreta na liberação imediata de insulina, a fim de proporcionar a homeostasia da glicose no organismo (ROBBINS, 2000).

Nos tecidos alvo, a insulina atua como peça chave para o transporte da glicose. Após sua liberação na corrente sanguínea, esta se funde ao receptor de insulina presente na membrana plasmática das células. Após a insulina se ligar ao receptor, esta deflagra uma cascata de respostas intracelulares, umas destas respostas compreendem a ativação da síntese de DNA, síntese de proteína e a translocação das proteínas GLUT's (proteínas transportadora de glicose), mais especificamente, a GLUT-4 do aparelho de Golgi para a membrana plasmática, essa proteína facilita o transporte da glicose para as células musculares esqueléticas, células cardíacas, fibroblastos e células adiposas (MACHADO, 1998; ROBBINS, 2000).

Desta forma a DM envolve processos patogênicos específicos como a destruição das células beta do pâncreas, resistência à ação da insulina, distúrbios da secreção da insulina, entre outros. Esta patologia pode ocorrer associada a complicações, disfunções e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos (BRASIL, 2006; MILECH et al., 2016).

1.2 CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES MELLITUS

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018), a classificação atual de DM baseia-se na etiologia. Os termos “DM insulino dependente” e “DM insulino dependente” devem ser eliminados dessa categoria classificatória. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde – OMS (World Health Organization – WHO) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA), recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes inclui quatro classes clínicas:

DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos de DM. Há ainda duas outras categorias, referidas como pré-diabetes: glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída, sendo estas duas não consideradas entidades clínicas, mas sim fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (MILECH et al., 2016).

O DM tipo 1 é uma doença autoimune, poligênica caracterizada pela destruição das células β pancreáticas ocasionando deficiência completa da produção de insulina. Representa de 5% a 10% do total dos casos de DM e é mais frequentemente diagnosticado em crianças e adolescentes e em alguns casos, em adultos jovens, afetando igualmente homens e mulheres. Subdivide-se em DM tipo 1A e DM tipo 1B, a depender da presença ou da ausência laboratorial de auto anticorpos circulantes, respectivamente. Os sintomas mais recorrentes neste tipo de DM são perda de peso, polifagia, fadiga, polidipsia, poliúria, visão turva e xerostomia e o tratamento para esse tipo de DM é sempre indicado o uso insulina exógena para o controle glicêmico (SBD, 2017).

A DM tipo 2 corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM. Possui etiologia complexa e multifatorial envolvendo componentes genético e ambiental. Geralmente, a DM tipo 2 acomete indivíduos a partir dos 40 anos, embora já se observa um aumento na sua incidência em crianças e jovens. Essa doença é caracterizada por distúrbio na secreção de insulina pelas células β e uma redução da resposta dos tecidos periféricos à insulina. Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, com contribuições significativa de fatores ambientais, dentre eles, hábitos dietéticos errôneos, obesidade e inatividade física. Na DM tipo 2 não há uma dependência a insulina exógena, e os sintomas mais comuns são a visão turva, o aumento do peso, a polidipsia e a poliúria. (SBD, 2017).

A Diabetes Gestacional (DMG) é uma hiperglicemia que ocorre durante o período da gravidez e é diagnosticada entre o segundo e o terceiro trimestre da gravidez. A sua patogênese está relacionada a presença de hormônios hiperglicemiantes produzidos pela placenta, e a resistência a insulina, que pode evoluir com disfunção das células β . Sua incidência pode variar entre 3% a 7%, dependendo da população estudada e dos critérios de diagnósticos adotados (SBD, 2017).

Os outros tipos específicos de DM são formas menos comum de DM, cuja apresentação clínica é bastante variada e depende da alteração de base que

provocou o distúrbio do metabolismo glicídico. Estão aqui incluídos os defeitos genéticos que resultam na disfunção das células β , os defeitos genéticos na ação da insulina, as doenças do pâncreas exócrino, efeito adverso de medicamentos e infecções (SBD, 2017).

1.3 PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Dentre tantas outras doenças crônicas, DM continua sendo uma das mais comuns. A sua prevenção pode ser realizada através de hábitos saudáveis de vida como manutenção do peso, aumento da ingestão de fibras, restrição energética moderada, restrição de gorduras, especialmente as saturadas e aumento de atividade física regular (GROSS et al., 2002; BRASIL, 2006; SBD, 2017).

O tratamento para DM tem como meta a normoglicemia, devendo dispor de boas estratégias para a sua manutenção em longo prazo, sendo um dos objetivos essenciais à obtenção de níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto for possível alcançar na prática clínica. O esquema terapêutico pode ser realizado através do uso de insulinoterapia, educação alimentar (dieta), exercícios físicos, e o uso de hipoglicemiantes orais (BRASIL, 2006). Em pacientes com DM tipo 1, a administração de insulina exógena é a terapia indicada. A insulina é o hipoglicemiante mais potente que existe. Em pacientes com DM tipo 2, devem ser consideradas, além do controle glicêmico, outras medidas não farmacológicas, como: a adoção de prática regular de atividade física, alimentação balanceada, hábitos de vida saudáveis (SBD, 2017).

As alterações causadas pela DM podem comprometer a qualidade de vida da pessoa acometida se não houver uma orientação adequada quanto ao tratamento e reconhecimento da importância das complicações da doença (GRILLO, 2007; MIRANZI et al., 2008). Como objetivos secundários, destacam-se garantir a prevenção das diversas complicações crônicas da doença e assim permitindo o aumento da longevidade do paciente, o que inclui como terapêutica além do controle da glicemia o uso de agentes hipolipemiantes, agentes antiplaquetários e anti-hipertensivos, de acordo com as comorbidades presentes (BASTAKI, 2005; FORBES & COOPER, 2013).

1.4 USO DE HIPOGLICEMIANTES NATURAIS

A utilização de plantas com fins medicinais para tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. Segundo a Estratégia de Medicina Tradicional da Organização Mundial de Saúde OMS (2013) é "uma forma acessível e culturalmente aceitável de cuidados de saúde confiada por um grande número de pessoas, o que se destaca como uma forma de lidar com o aumento implacável das doenças crônicas não transmissíveis em meio ao crescente custo da assistência médica e austeridade quase universal" (JUNIOR et al., 2005; WHO, 2013).

O uso de plantas faz parte da história da humanidade. Desde a pré-história com o início das civilizações as ervas eram usadas para fins de tratamento e cura de doenças e seus sintomas. O Brasil com sua grande diversidade biológica e variabilidade de clima e meio ambiente é detentora de cerca de 20% de todas as plantas do planeta, principalmente no que diz respeito às angiospermas. Somente na Amazônia há estimativas de que haja cerca de 30.000 plantas superiores, porém, devido à magnitude da biodiversidade regional não existem levantamentos detalhados para apresentar este bioma em números concretos. Os povos detentores de conhecimentos da Amazônia trazem no seu histórico de vida grande diversidade cultural, o que representa um etnoconhecimento sobre o manejo das espécies nativas e suas funções medicinais, alimentícias, tintoriais, madeireiras, têxteis, ornamentais, dentre outras tantas (DA MATA, 2009).

Tratando-se de DM encontra-se ervas medicinais utilizadas como coadjuvantes no seu tratamento, sintomas e possíveis consequências. Por tratar-se de uma doença crônica de tratamento contínuo é interessante buscar por outros métodos no seu tratamento com o uso destas plantas. Muito embora sejam de conhecimento empírico e/ou com pouca descrição dos constituintes, as ervas são uma alternativa de baixo custo quando comparadas ao tratamento medicamentoso como exemplo, a atual situação da saúde pública brasileira (SANTOS et al., 2012).

Antes do tratamento convencional para DM como conhecemos hoje, ervas e compostos naturais já eram utilizados para este fim, o que pode ser verificado através da ação farmacológica satisfatória e / ou seus efeitos adversos (nulos ou insignificantes) destes extratos. O tratamento alternativo com estes compostos é comumente utilizado mundialmente desde o ano de 1995 com a listagem de 1200

espécies de plantas para tratamento de DM (VIEIRA, 2017, *apud* MARLES & FARNSWORTH, 1995).

Estas plantas medicinais em sua grande maioria possuem propriedades anti-hiperglicêmicas ou apresenta constituintes que podem ser utilizados no desenvolvimento de novos agentes com efeito de reduzir a glicemia. Dentre estes compostos, os flavonoides, alcaloides, indóis, compostos fenólicos e terpênicos são alguns dos fito constituintes com ação antioxidante que melhoram o metabolismo, com potencial para tratamento de DM. Os mecanismos descritos incluem a menor absorção de glicose pelo intestino, estimulação das células β pancreáticas, resistência a hormônios que aumentam a taxa de glicose, eliminação de radicais livres, diminuição da perda de glicogênio, aumento do consumo de glicose pelos tecidos; inibição de enzimas que degradam glicogênio e potencialização de insulina exógena (VIEIRA, 2017).

Algumas das plantas utilizadas para tratamento de DM ainda não foram testadas em humanos, outras não possuem ação antidiabética comprovada ou validadas. Porém, há algumas que já são utilizadas como tratamento alternativo de DM, tais como: *Ficus carica* (Figueira), *Momordica charantia* (Melão de São Caetano); *Eucalyptus globulus* L. (Eucalipto), *Ocimum sanctum* (Manjericão), *Baccharis trimera* DC. (Carqueja), *Allium sativum* L. (Alho), *Syzygium cumini* (Jambolão); *Anacardium occidentale* L. (Cajueiro), *Salvia officinalis* L. (Sálvia), *Bauhinia forficata* (Pata de vaca), *Cissus sicyoides* (Insulina), *Passiflora* spp. (Maracujá), *Solanum melongena* (Berinjela), *Abelmoschus esculentus* L. Moench (Quiabo)(BORGES et al., 2008; SANTOS et al., 2012).

Na Amazônia, encontram-se diversos tipos de plantas medicinais para este fim. Sendo entre elas: *Bauhinia forficata* (Pata-de-vaca), *Luehea divaricata* (Açoita-cavalo), *Annona muricata* (Folha da Graviola), *Calophyllum brasiliense* Cambess. (Jacareúva), *Aspidosperma nitidum* Benth. Ex Müll. Arg. (Carapanaúba), e também o comumente utilizado *Brosimum* sp.(Leite-do-Amapá)(COMUNICAÇÃO PESSOAL).

Os pacientes que utilizam estes fitoterápicos associados à terapia convencional não conhecem os riscos à saúde com a potencialidade de seus efeitos tóxicos e seus possíveis efeitos adversos com a interação ao tratamento medicamentoso de DM. Portanto, o acompanhamento e orientação adequada são fundamentais para segurança do paciente e de seu tratamento. Além disto, informações detalhadas a respeito de possíveis efeitos adversos e interações em

decorrência do uso concomitante de plantas medicinais e medicamentos convencionais para o tratamento do DM são escassas. Desta forma, o acompanhamento e orientação adequada são fundamentais para segurança do paciente e de seu tratamento (VIEIRA, 2017).

2. ***BROSIMUM POTABILE SP. (LEITE-DO-AMAPÁ)***

O gênero *Brosimum* pertence à família Moraceae, sendo representado no Brasil por cerca de 15 espécies. Apresenta-se como arbustos ou árvores atingindo até 40 m de altura, caracterizados pela produção abundante de látex, conhecido como “Leite de Amapá”. Moraceae é uma família que apresenta uma ampla distribuição geográfica, difundida principalmente pelas regiões tropicais e subtropicais, como América do Sul e Central (LIMA et al., 2013; SOUZA, 2000).

No Brasil apresenta cerca de 30% de seus gêneros distribuídos na Amazônia, contendo espécies frutíferas com diversos usos comerciais e alimentares. Na Região Amazônica esta espécie é encontrada em terrenos argilosos de matas de terra firme da Venezuela, Suriname, Guiana Francesa e, do Brasil, principalmente nos estados do Pará e Amazonas (LIMA et al., 2013; SOUZA, 2000).

Brosimum potabile e *Brosimum parinarioides*, nomes científico do Amapá-doce ou “amapazeiro” é fonte de látex e tradicionalmente consumido como alimento por comunidades ribeirinhas da região Norte do país. Esta árvore possui um produto florestal não madeireiro de grande importância regional em função do valor medicinal e comestível de seu látex, líquido de sabor adocicado comumente consumido como leite de vaca, daí o nome Leite-do-Amapá (PALHETA et al., 2015).

O látex de *Brosimum parinarioides* possui um aspecto viscoso de coloração que varia do branco ao rosa claro e tem como constituintes proteínas, alcaloides, antraquinonas, derivados de cumarina, purinas, esteroides e triterpenoides, cálcio, fósforo e potássio. Os compostos taninos e flavonoides presentes possuem ação antioxidante e antimicrobiana, o que significa que estes compostos possuem capacidade de sequestrar radicais livres no organismo, responsáveis pelo envelhecimento celular. Além disto, possui alto teor de lipídeos e energia, e baixo teor de carboidratos, cinzas e pH ligeiramente ácido, demonstrando assim um alto teor energético (PALHETA et al., 2015).

Segundo Sousa et al.(2000), o gênero *Brosimum* possui compostos químicos tais como: esteróides, terpenóides, benzofenonas, xantonas, taninos, saponinas, alcalóides e polifenóis derivados de hidrocianamato. Dentre os esteroides, destacam-se o β -sitosterol que possui propriedades: anti-cancerígena, anti-inflamatória e antipirética, hipotensiva, antibacteriana anti-hemolítica e antidiabética (SAEIDNIA et al.,2014).

3. JUSTIFICATIVA

No Brasil, as plantas medicinais da flora nativa são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas reais propriedades farmacológicas. Comparada com a ação dos medicamentos usados nos tratamentos convencionais, a toxicidade das plantas medicinais e fitoterápicos pode parecer insignificante. Entretanto, a toxicidade destas plantas é um problema sério de saúde pública. Seus efeitos adversos, toxicidades e ação sinérgica com outras ervas ou fármacos, ocorrem comumente (JUNIOR et al., 2005).

Considerando a importância dos cuidados ao utilizar estes hipoglicemiantes de origem natural e o escasso número de pesquisas relacionadas para a avaliação do seu uso seguro, bem como todos os benefícios encontrados, são de importância clínica, uma vez que o seu uso é tão disseminado entre a população em feiras ao ar livre ou lojas de produtos naturais. É importante ressaltar também que os profissionais de Enfermagem estejam aptos de forma a capacitarem-se nessa área de conhecimento para orientar de forma adequada quanto ao uso desses hipoglicemiantes à população.

Nessa perspectiva, o presente estudo tentou verificar os possíveis efeitos do uso de *Brosimum* sp como hipoglicemiante natural em ratos *Wistar* com Diabetes Mellitus.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do Leite-do-Amapá (*Brosimum* sp.) em ratos *Wistar* induzidos a Diabetes Mellitus.

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- a) Analisar os efeitos *Brosimum* sp. sobre o índice glicêmico de ratos *Wistar* induzidos a diabetes.
- b) Avaliar os efeitos do *Brosimum* sp. sobre os índices séricos de TGO e TGP, colesterol total, creatinina e ureia.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Foram utilizados 27 ratos jovens, machos, da linhagem *Wistar* com idades igual a 03 meses cada (90 dias), pesando aproximadamente 350 g cada, provenientes do Biotério de Reprodução da Universidade Federal do Pará. Os animais foram mantidos no Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais da UFPA em gaiolas de poliestireno, sendo 03 indivíduos por gaiola.

Durante o ensaio experimental os animais permaneceram em ambiente com temperatura média de 26° C e ciclo de fotoperíodo de 12h claro / 12h escuro, com livre acesso à água e alimento ao longo do experimento.

O delineamento do experimento foi inteiramente casualizado com 03 tratamentos e os animais foram divididos em 03 grupos de acordo com o tratamento, sendo:

G1. Controle (não induzido para DM e não fazendo uso de hipoglicemiante natural);

G2. Hiperglicêmicos - Suplementados com Leite-do-Amapá (*Brosimum* sp.);

G3. Diabéticos - Suplementados com Leite-do-Amapá (*Brosimum* sp);

5.2 INDUÇÃO DA DIABETES

A diabetes experimental foi induzida em 24 animais, todos do grupo G2 e G3 - Suplementado com Leite-do-Amapá,

Após jejum alimentar de 24 horas, os animais foram contidos fisicamente e procedeu-se a inoculação da droga em quadrante inferior direito do abdômen, com angulação de 45°, utilizando-se seringas de 1mL e agulhas de calibre 13 a 4,5mm.

No grupo G2, foi realizada administração de solução aquosa Aloxana a 2% injetada por via peritoneal, na dose de 60mg, e após 72 horas foi injetada mais 60 mg.

No grupo G3 foi realizada administração de solução aquosa Aloxana a 2% injetada por via peritoneal, na dose de 140 mg

A solução de Aloxana foi diluída em 10 ml de Solução Fisiológica a 0,9%, com administração de 0,3 ml para cada animal (proporção de 0,1 ml / 100 g de peso do animal).

Logo após a indução, os animais foram devolvidos para as gaiolas e retornaram à alimentação e ingestão hídrica.

A confirmação da indução foi feita a partir de teste de glicemiadiária. Os parâmetros utilizados, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2017), foram os seguintes para glicemia casual:

- Normoglicemia: < 140 mg / dL;
- Hiperglicemia: \geq 140 mg / dL e < 200 mg / dL;
- Diabetes: \geq 200 mg / dL.

Os animais que apresentaram glicemia \leq 140 mg / dL foram excluídos (17 animais).

5.3 EVOLUÇÃO CLÍNICA

Antes e durante todo o experimento foi realizada a evolução clínica dos animais, com verificação diária de peso, consumo alimentar, ingestão hídrica e teste de glicemia.

Os animais foram pesados em balança eletrônica de precisão, postos em recipiente de resina (30 cm x 15 cm x 20 cm) para melhor manuseio do animal na verificação de peso.

O consumo alimentar se baseou em ofertar 50 palets de ração por dia (aproximadamente 215 g) para cada gaiola, e no dia seguinte realizado a pesagem do restante subtraído da ração posta no dia anterior.

A ingestão hídrica foi verificada quantificando a quantidade (em ml) a partir da água ofertada em mamadeiras de vidro milimetradas, com capacidade de 500 ml.

Para a verificação da glicemia diária, foi utilizado glicosímetro (Accu-check®) e tiras reagentes. Foi feito corte superficial na epiderme da região apical da calda dos animais para obtenção de sangue.

Os procedimentos foram realizados durante o período da manhã (8h) havendo o cuidado de não causar estresse excessivo aos animais (PAIVA et al., 2005).

5.4 ALIMENTAÇÃO E INTERVENÇÃO

Os animais do grupo G2 e G3 foram suplementados com látex do *Brosmium* sp. (Leite do Amapá) administrado através de gavagem durante 09 dias. Água e ração foram ofertados *ad libitum*.

Primeiramente, realizou-se o treinamento com gavagem a partir do segundo dia de ambientação e se estendeu durante todo o período de ambientação com duração total de 8 dias. Após esse período, iniciou-se o período de indução seguido pelo tratamento com hipoglicemiante.

O delineamento do tratamento com o Leite-do-Amapá se deu em 03 etapas, com as respectivas quantidades do composto:

- 1º período de tratamento: 03 dias de administração com 01 ml de Leite-do-Amapá;
- 2º período de tratamento: 03 dias de administração com 02 ml de Leite-do-Amapá;
- 3º período de tratamento: 03 dias de administração com 03 ml de Leite-do-Amapá.

5.5 EUTANÁSIA

Ao final do experimento os animais foram contidos manualmente e sedados através de inalação de Halotano.

Após a sedação dos animais dos grupos G1, G2 e G3, procedeu-se punção intracardíaca com seringas de 10 mL e agulhas de calibre 25 por 7mm. A punção foi realizada sob a região xifoide dos ratos com angulação de 30°, com retirada do máximo de sangue para análise bioquímica e armazenado em tubos de ensaio com solução E. D. T. A. posta previamente. Em seguida, foi realizado deslocamento de cervical, levando ao óbito dos animais.

Os animais foram organizados segundo o grupo e dissecados com abertura da cavidade abdominal para retirada de amostras do pâncreas para as análises histopatológicas.

5.6 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

As amostras do pâncreas foram fixadas em solução Bouin (formol, ácido acético e solução saturada de ácido pícrico). Após 24 horas de fixação, as amostras foram conservadas em álcool 70%. Em seguida, as amostras foram desidratadas em

bateria alcoólica de concentrações crescentes (a partir 70%, 80%, 90% e 100%), diafanizados em Xilol, infiltrados e incluídos em parafina. Os cortes teciduais foram realizados em micrótomo manual com a espessura de 5 μ m, sendo dispostos em lâminas de vidro e corados com hematoxilina, eosina e analisados em fotomicroscópio Zeiss Axiostar Plus no Laboratório de Técnicas Histológicas da UFPA.

5.7 ANÁLISE BIOQUÍMICA

Em todos os ratos experimentais foram realizados a análise bioquímica antes e após o período de experimentação.

Inicialmente, foi medida a glicemia através de glicosímetro e tiras reagentes diariamente, antes e após a indução, e durante o tratamento com Leite-do-Amapá.

Ao final do experimento as amostras de sangue foram enviadas para análise em laboratório veterinário (Vet Lab .Diagnósticos -Laboratório Veterinário de Análises Clínicas).

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para determinar as diferenças entre os parâmetros analisados realizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar se os dados possuíam uma distribuição normal. Nos casos em que os dados possuíam a distribuição normal foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA). Para os dados que não possuíam uma distribuição normal utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. O programa estatístico usado para todos os testes foi o Biostat Software.

5.9 ASPECTOS ÉTICOS

O experimento foi realizado de acordo com a legislação brasileira sobre o uso científico de animais (lei n° 11.794, de 8 de outubro de 2008). O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animal (CEUA), do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) Universidade Federal do Pará, protocolo n° 6639131017.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 MODELO EXPERIMENTAL

Para o estudo dos efeitos hipoglicemiantes do Leite do Amapá (*Brosmium* sp.) em ratos *Wistar* primeiramente determinamos o modelo experimental a ser estudado. Após a indução, os animais do G2 apresentaram glicemia > 140 mg / dL, e os do G3 apresentaram glicemia \geq 200 mg / dL (diabetes) (tabela 1).

Com isso, foram determinados três grupos experimentais: o Grupo Controle, que não foi induzida a diabetes, o Grupo Hiperglicêmico que após a indução a glicemia ficou em média 165mg / dL (tabela 01) e o Grupo Diabético que apresentaram a glicemia média pós-indução igual a 392 mg/dL. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD (2017), a glicemia pós-prandial ou casual acima de 140 mg/dL os indivíduos são caracterizados como hiperglicêmicos ou pré-diabéticos, enquanto a glicemia pós-prandial acima de 200 mg/dL é caracterizado como indivíduos diabéticos.

Nesse caso, nosso modelo apresenta indivíduos hiperglicêmicos e diabéticos. Melo et al. (2012) em seu estudo demonstrou que os parâmetros de uma glicemia normal em ratos *Wistar* machos pode variar de 79 – 140 mg/dL, o que são similares aos parâmetros normoglicêmicos determinados pela SBD (2017) em humanos.

Tabela 1: Valores médios da glicemia dos ratos *Wistar* antes e pós-indução com solução de Aloxana.

	Tratamentos		
	G1 Controle (N=3)	G2 Hiperglicêmicos (N=3)	G3 Diabéticos (N=4)
Glicemia inicial (mg/dL)	66,67 \pm 5,85	85,33 \pm 12,09	–
Glicemia pós-indução (mg/dL)	-	165,33 \pm 70,72	392 \pm 24,46

6.2 EVOLUÇÃO CLÍNICA

Os pacientes com DM tipo 1 apresentam dependência a insulina, pois as células β do pâncreas são incapazes de produzi-la, os sintomas mais recorrentes desse tipo de DM são: a perda de peso, a polifagia, a fadiga, a polidipsia, a poliúria, a visão turva e a xerostomia. Os pacientes com DM tipo 2 podem ser caracterizados por distúrbio na secreção de insulina e uma redução da resposta dos tecidos periféricos à insulina. Fatores ambientais, como obesidade e inatividade física são determinantes nesse tipo de DM, os sintomas mais comuns são a visão turva, o aumento do peso, a polidipsia e a poliúria (SBD, 2017).

A evolução clínica dos nossos grupos experimentais demonstrou que o consumo hídrico dos grupos experimentais foi significativamente diferente, o controle apresentou em média de 104,4 mL, enquanto o grupo hiperglicêmico apresentou uma média de 135,8mL e o grupo diabético, média de 291,10 mL durante o período experimental (tabela 2). Quando comparamos o consumo hídrico com os períodos de tratamento, essa relação de consumo permanece, com os grupos hiperglicêmicos e diabéticos consumindo mais água que o controle (figura 1), o que demonstra uma polidipsia dos grupos hiperglicêmico e diabético.

Segundo Veiga (2005), um quadro diabético apresenta uma perda hídrica excessiva pela poliúria, que gera um quadro de desidratação inicial. Contudo, a capacidade hipotalâmica ainda se conserva, e quando os osmoreceptores detectam o aumento de eletrólitos, principalmente o sódio no plasma, estas ativam os mecanismos de regulação do conteúdo hídrico do organismo, estimulando o centro da sede, gerando uma polidipsia compensatória (aumento da ingestão de água), um dos sintomas nos quadros de diabetes (4p's – polidipsia), o que pode ser verificado nos nossos grupos experimentais.

Tabela 2: Valores médios do consumo hídrico de ratos *Wistar* induzidos a DM. (ANOVA, $F_{2,24}=172,58$ $p < 0,05$, letras iguais significam semelhanças entre as médias)

	Grupos Experimentais		
	Controle (N=3)	Hiperglicêmicos (N=3)	Diabéticos (N=4)
Consumo hídrico (mL)	104,4 ^a ± 18,78	135,8 ^b ± 15,98	291,1 ^c ± 30,90

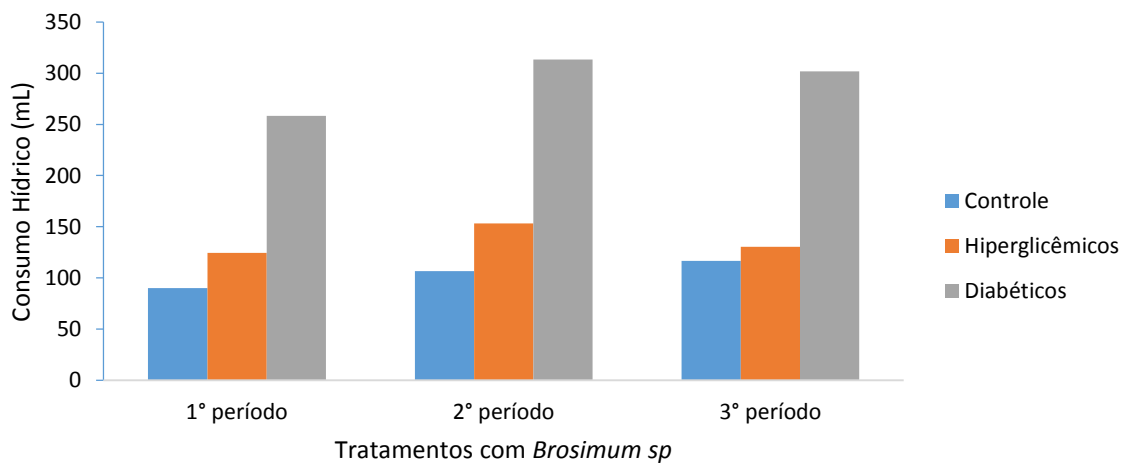


Figura 1. Ingesta hídrica de ratos *Wistar* induzidos a DM por períodos de tratamento (ANOVA, 1º período $F_{2,6}=49,05$; 2º período $F_{2,6}=285,15$; 3º período $F_{2,6}=141,36$; $p < 0,05$).

Em relação ao consumo alimentar não observamos variação entre os grupos durante todo o período experimental e os períodos de tratamento (tabela 3; figura 2).

Tabela 3: Valores médios do consumo alimentar de ratos *Wistar* induzidos a DM.(ANOVA, $F_{2,24}=0,333$, $p > 0,05$, letras iguais significam semelhanças entre as médias)

	Grupos experimentais		
	Controle (N=3)	Hiperglicêmicos (N=3)	Diabéticos (N=4)
Consumo alimentar (g)	85,66 ^a ± 21,18	73,14 ^a ± 9,90	79,64 ^a ± 4,6

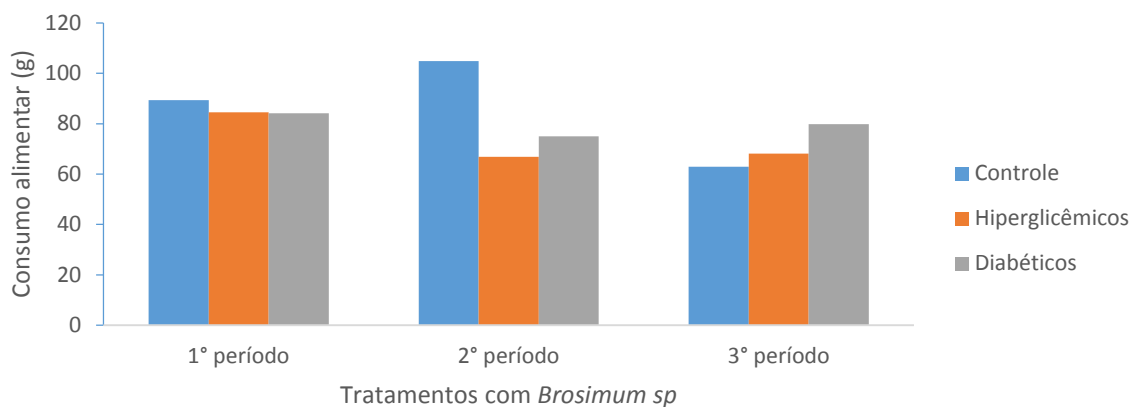


Figura 2. Consumo alimentar em ratos *Wistar* induzidos a DM durante os períodos de tratamentos, (ANOVA, 1º período $F_{2,6}=0,025$; 2º período $F_{2,6}= 0,164$; 3º período $F_{2,6}=2,893$; $p>0,05$)

Entretanto, apesar do consumo alimentar ter permanecido o mesmo entre os grupos experimentais, o peso variou, significativamente, sendo o grupo diabético apresentando o menor peso entre os grupos experimentais e durante o período de tratamento (tabela 4; figura 3).

Os sintomas característicos da DM são os 4“ps” (poliúria, polidipsia, perda de peso e polifagia) (BRASIL, 2006). Dentre os nossos grupos experimentais apesar do consumo alimentar não variar entre os tratamentos, a perda de peso foi caracterizada no grupo diabético quando comparado ao controle. Essa perda de peso ocorre devido à falta de insulina decorrente da incapacidade de produção das células β do pâncreas. A ausência de insulina dificulta o transporte da glicose para o meio intracelular, somado ao catabolismo muscular e oxidação das reservas de

gordura do organismo observa-se o emagrecimento, sintoma característico desta patologia (4ps - perda de peso) (VEIGA, 2005).

Tabela 4: Valores médios do peso dose ratos *Wistar* induzidos a DM (Kruskal-Wallis, $H_{2,24}= 21,575$ $p < 0,05$, letras iguais significam semelhanças entre as médias)

	Grupos experimentais		
	Controle (N=3)	Hiperglicêmicos (N=3)	Diabéticos (N=4)
Peso (g)	312,85 ^a ± 5,49	328,50 ^{ab} ± 7,61	270,91 ^b ± 2,32

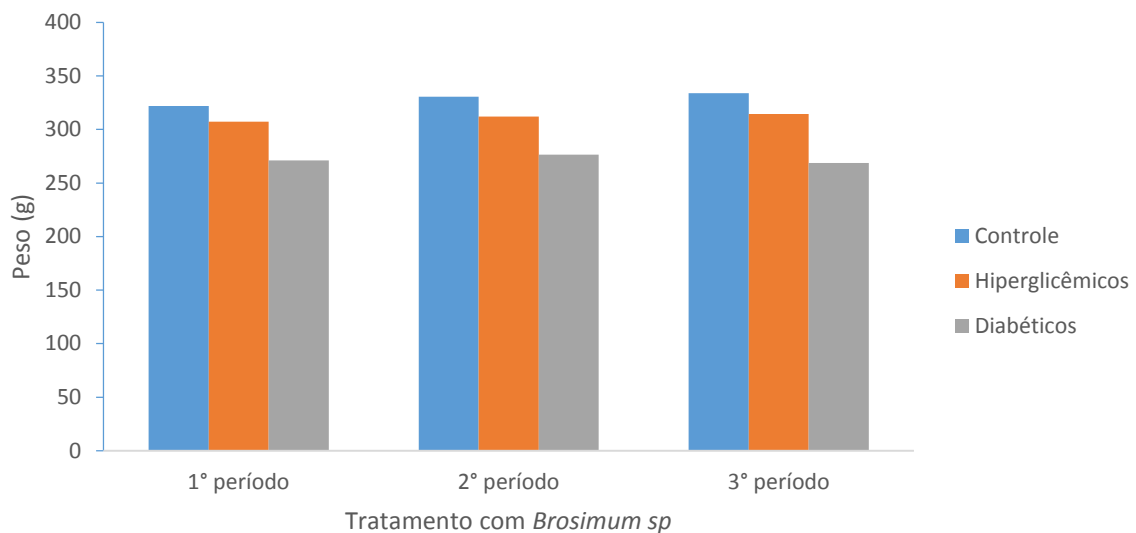


Figura 3. Peso dos ratos *Wistar* induzidos a DM durante os períodos de tratamento (ANOVA, 1º período $F_{2,6}=644,57$; 2º período $F_{2,6}= 250$; 3º período $F_{2,6}=1890,05$; $p < 0,05$)

A indução química do diabetes com drogas citotóxicas em animais de experimentação é amplamente utilizada como modelo de estudos terapêuticos e preventivos desta doença. O mecanismo de ação destas drogas se baseia na citotoxicidade de determinadas drogas na porção endócrina do pâncreas. Aloxana é uma destas drogas que tem como resultado uma necrose das células β presentes nas ilhotas pancreáticas, levando a uma redução de 70% até 100 % destas células (SILVA & NOGUEIRA, 2015).

Anatomicamente o pâncreas nos ratos se mostra um órgão difuso, distribuído entre as membranas mesentéricas. O tecido pancreático dos ratos controle encontrou-se envolto por tecido adiposo apresentando lóbulos separados por septos de tecido conjuntivo. O parênquima exócrino foi composto de células acinares serosas piramidais. As ilhotas pancreáticas são bem evidentes e dispersas no parênquima exócrino, em grupamentos celulares de tamanhos variáveis. As células endócrinas possuem formato poligonal, dispostas em cordões irregulares e curtos entremeadas por capilares. Cada aglomerado celular encontra-se envolto por uma membrana basal, formado por um epitélio pavimentoso simples (figura 4A).

Nos grupos hiperglicêmico e diabético o parênquima exócrino foi semelhante ao grupo controle, entretanto as ilhotas pancreáticas do grupo hiperglicêmico apresentaram uma redução no número e tamanho das células (tabela 5; figura 4B). No grupo diabético além da diminuição do número e tamanho das ilhotas, observou-se uma perda da membrana basal que envolve as ilhotas, dificultando sua visualização e delimitação (figura 4C). Também foi observado que as células que compõem as ilhotas apresentaram eosinofilia no citoplasma, e os limites celulares imprecisos (figura 4C). Estas características celulares geralmente estão associadas a um processo de necrose celular (ROBBINS, 2000).

A DM tipo 1 resulta de uma deficiência grave e absoluta de insulina decorrente de uma redução da massa tecidual de células β do pâncreas enquanto que a DM tipo 2 pode ser decorrente de um distúrbio na secreção de insulina pelas células β ou resistência da resposta dos tecidos periféricos (ROBBINS, 2000; SBD, 2017). De acordo com os resultados encontrados, o nosso modelo experimental do grupo G2, os hiperglicêmicos, também podem ser enquadrados como uma DM tipo 2 em que ocorre um mal funcionamento das células β pancreática dificultando a secreção de insulina. E o grupo G3, os diabéticos, podem enquadrados em uma DM tipo 1, onde nós observamos a perda total das ilhotas pancreáticas e conseqüentemente de sua funcionalidade, além disso, esse grupo apresentou características clínicas como a polidipsia e perda de peso.

Tabela 5: Valores médios dos números de ilhotas pancreáticas por animais experimentais (ANOVA, $F_{2,7} = 5,0142$ $p < 0,05$, letras iguais significam semelhanças entre as médias).

	Grupos Experimentais		
	Controle	Hiperglicêmicos	Diabéticos
Números de Ilhotas	$30^a \pm 7,93$	$12,6^b \pm 10,96$	$14^b \pm 3,55$

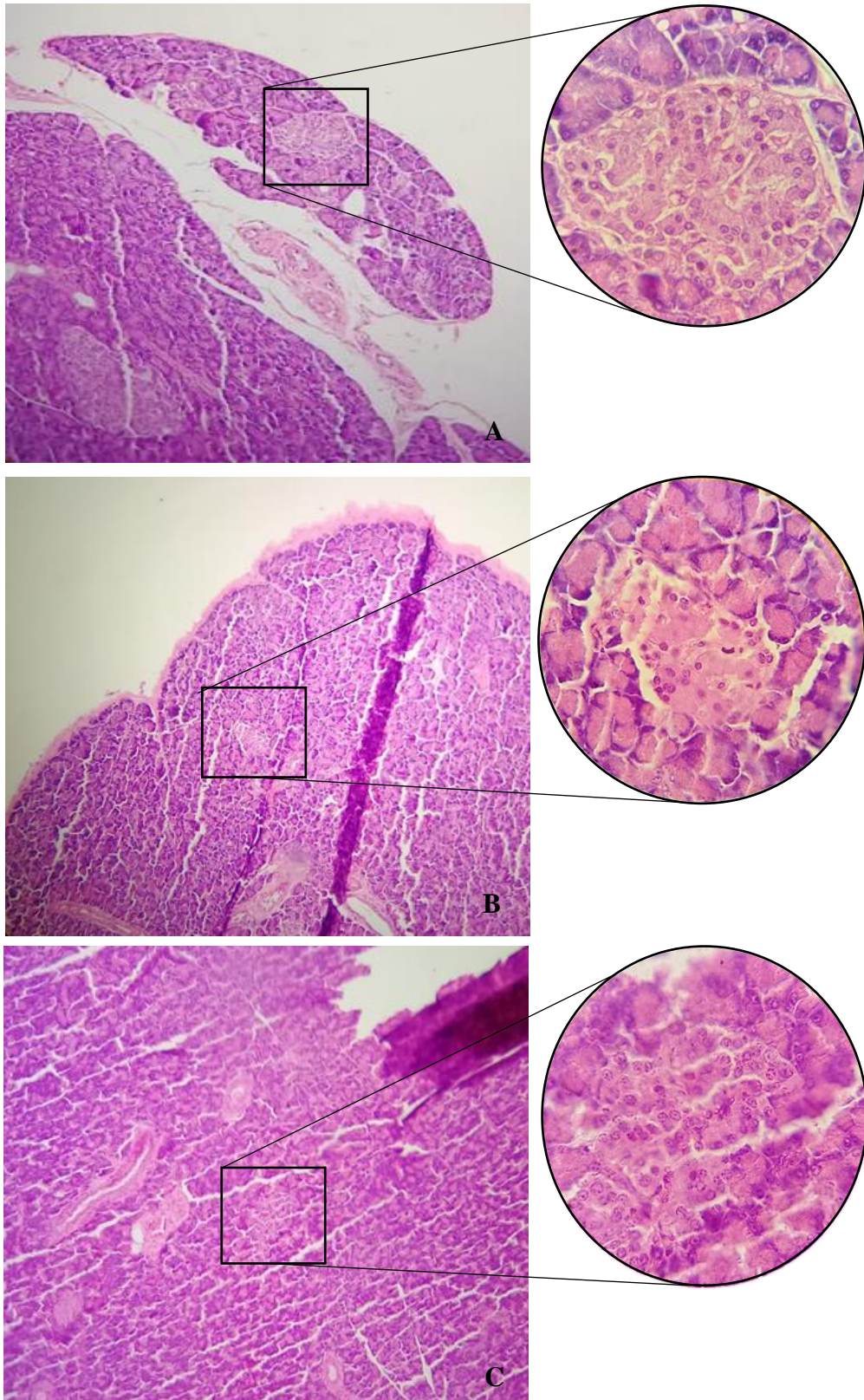


Figura 4: Fotomicrografia das ilhotas pancreáticas de ratos *Wistar*. A) Grupo controle, em destaque ilhota pancreática. B) Grupo hiperglicêmico, em destaque ilhota pancreática. C) Grupo diabético, em destaque ilhota pancreática. Aumento de 100X e o destaque aumento de 1000X.

6.3 TRATAMENTO COM *BROSIMUM* SP.

Nosso tratamento com a utilização de Leite-do-Amapá, se mostrou eficaz na sua utilização, numa relação dose dependente (tabela 6). O Grupo hiperglicêmico apresentou uma redução dos índices glicêmicos gradativamente durante todo o período de tratamento experimental. A dose de 3mL de Leite-do-Amapá foi que apresentou a melhor eficácia, levando a glicemia do grupo hiperglicêmico a níveis inferiores de 100 mg/dL com valores aproximados ao controle (figura 5). Enquanto o grupo diabético permaneceu com índices glicêmicos muito altos durante todo o período experimental e independente da dose utilizada durante o tratamento (tabela 6, figura 5).

Tabela 6: Valores médios da glicemia (mg/dL) de ratos *Wistar* induzidos a DM e tratados com o látex do *Brosimum* sp.

GRUPOS	DOSE			
	Pré-tratamento	1mL 1° período	2mL 2° período	3mL 3° período
G2- Hiperglicêmicos (N=3)	165,33 ± 70,72	129,22± 21,08	117,55± 11,51	97,44± 5,12
G3 - Diabéticos (N=4)	392 ± 24,46	427,5± 64,85	399,5± 59,67	391,66± 24,55
G1 - Controle (N=3)	66,67 ± 5,85	82 ± 3,29	94 ± 7,93	85,33 ± 12,09

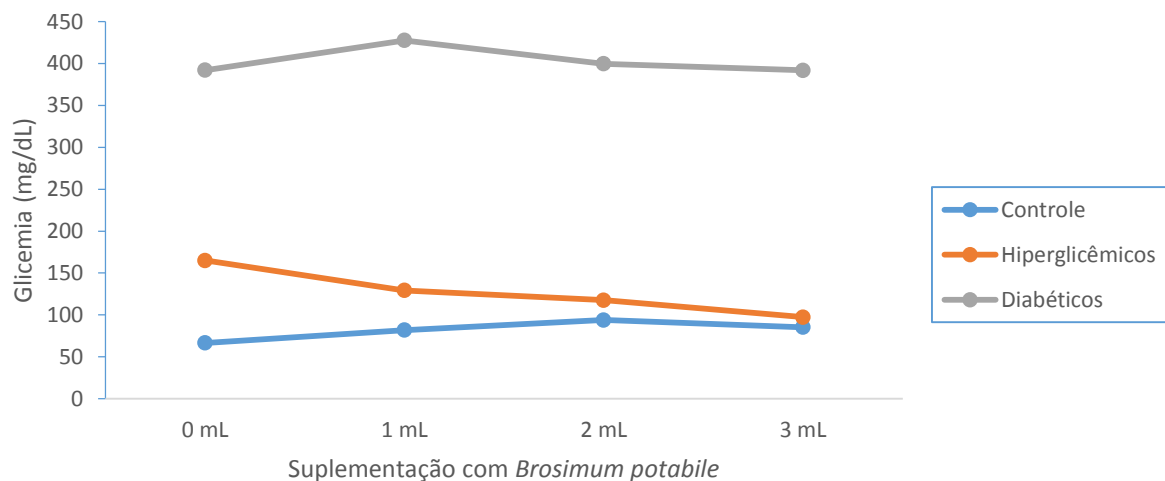


Figura 5. Tratamento de DM em ratos *Wistar* com *Brosimum* sp.

O primeiro passo adotado quando se identifica uma hiperglicemia persistente é a adoção de medidas saudáveis de vida, como uma alimentação equilibrada e exercício físico. Estes dois aspectos são capazes de controlar os níveis séricos de glicemia no organismo. Entretanto, quando isto não é possível apesar da adaptação alimentar e do aumento da atividade física, se faz necessário o tratamento medicamentoso e, em certos casos, a utilização de hipoglicemiantes (não insulina) ou até mesmo a insulina (SBD, 2017).

Porém, os esquemas medicamentosos atualmente disponíveis para o controle de DM têm uma desvantagem econômica por ser uma doença de natureza crônica com graves complicações, possui altos custos de tratamento para os indivíduos afetados, sendo necessário encontrar medicamentos antidiabéticos seguros, eficazes e economicamente viáveis (PRUITT & EPPING – JORDAN, 2002; BALAMURUGAN et al., 2011 *apud* GROVER et al., 2000).

Tratamentos fitoterápicos ou uso de plantas com características medicinais são alternativas econômicas mais viáveis para o custeio da DM. Segundo Di Stasi (2007), cerca de 66% da população brasileira faz uso de plantas medicinais, como sua única opção de tratamento, por não ter acesso aos medicamentos comerciais, contudo esse uso deve ser ponderado pois existem características importantes que devem estar presentes nas plantas a fim de que elas possam ser utilizadas como forma alternativa de tratamento, entre elas incluem-se a eficácia, a constância de sua qualidade e a baixa toxicidade (ARNOUS et al., 2005).

De acordo com os estudos etnofarmacológicos, o Leite-do-Amapá tem como seu principal uso popular o tratamento de inflamação do trato respiratório, diarreia, hemorroida, dor de barriga, anemia, gastrite, desnutrição e diabetes. Sua ação farmacológica se dá pela presença de diversos compostos químicos tais como: esteróides, terpenóides, benzofenonas, xantonas, taninos, saponinas, flavonoides, alcalóides e polifenóis derivados de hidrocianamato. Dentre os esteróides, destacam-se o β -sitosterol que possui propriedades: anti-inflamatória, antipirética, hipotensiva, antibacteriana, e principalmente antidiabética (SOUSA et al., 2000; SAEIDNIA et al., 2014).

O fitoesteróide β -sitosterol é o possível agente hipoglicemiante presente no Leite-do Amapá, segundo a literatura, este esteroide possui ação hipoglicemiante por estimular à liberação de insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas (BALAMURUGAN et al., 2011). Jamaluddin et al. (1994) utilizando a leguminosa

Parkia speciosa em ratos *Wistar* com DM induzido por Aloxana, observou efeitos hipoglicêmicos. Esta planta contém na sua composição β -sitosterol e estigmasterol, estes dois fitoterápicos apresentaram sinergia para produzir atividade hipoglicêmica, além disso, o mesmo estudo, também demonstrou uma dose dependência, indicando este fitoterápico como um novo agente hipoglicemiante oralmente eficaz.

Na revisão de Saeidnia et al.(2014), a administração de β -sitosterol apresentou efeitos antidiabéticos, com redução dos níveis de glicose, óxido nítrico (NO) e HbA1c em ratos diabéticos induzidos por estereptozocina, seguido de aumento no nível de insulina. Esse mesmo estudo mostrou, também, efeito protetor no tecido pancreático com aumento do antioxidante pancreático. Os nossos achados corroboram com os estudos anteriormente citados, uma vez que o grupo hiperglicêmico alcançou uma redução da glicemia aproximando-se dos valores finais encontrados no grupo controle.

Contudo o grupo diabético não mostrou nenhuma resposta aos efeitos do Leite-do-Amapá, isso pode ser decorrente da ação de Aloxana nas ilhotas pancreáticas. Quando observamos as características histológicas das ilhotas, do grupo diabético, essas se apresentam com intensa área de dano celular, conseqüentemente, β -sitosterol presente no Leite-do-Amapá não tem como estimular as células β das ilhotas a produzirem insulina.

Muitas plantas medicinais são fontes promissoras de compostos bioativos que possuem boa ação farmacológica, porém podem ter efeitos adversos indesejáveis, a partir dessa premissa foi realizado testes bioquímicos séricos para verificar possíveis alterações renais e hepáticas causadas pelo uso do Leite-do-Amapá. A análise bioquímica dos ratos *Wistar* ao final do experimento não revelou diferenças nos índices de Ureia entre os grupos experimentais (controle, hiperglicêmico e diabético), e a Creatinina não diferiu entre os valores de referência, com isso, não se evidenciou um dano renal (tabela 7).

Não foi observado diferenças entre os grupos experimentais e os valores de referência dos índices séricos de Colesterol (tabela 7). Contudo, as enzimas hepáticas TGO e TGP que estão diretamente ligadas às alterações hepáticas diferiram entre os tratamentos. A TGO foi mais significativa nos ratos diabéticos, entretanto os valores dos grupos experimentais não diferiram com os valores de referência. A TGP foi muito alta nos grupos hiperglicêmicos e diabéticos, além dos

seus valores serem três vezes maiores que os valores de referência, demonstrando um prejuízo na função hepática nesses dois grupos (tabela 7).

Esses resultados mostram que apesar dos efeitos hipoglicêmicos do Leite-do-Amapá, essa substância deve ser utilizada com cautela devido as possíveis alterações hepáticas que o uso indiscriminado dessa substância pode causar.

Muitos pacientes utilizam plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em associação à terapia tradicional, contudo desconhecem seus efeitos colaterais, algumas plantas podem potencializar os efeitos de hipoglicemiantes orais, outras podem causar hepatotoxicidade e outras podem ter ação genotóxica. Para nosso conhecimento, não há, na literatura, informações detalhadas a respeito de possíveis efeitos adversos e interações em decorrência do uso concomitante de plantas medicinais e medicamentos convencionais para o tratamento do DM(NEGRI, 2005; BORGES et al., 2008; DA PAIXÃO et al., 2016).

Tabela 7: Análise bioquímica de ratos *Wistar* ao final do tratamento experimental com Leite-do-Amapá.

Bioquímico	Tratamentos			Valor de referência (Melo et. al. 2012)
	Controle	Hiperglicêmicos	Diabéticos	
Ureia	58,03	60,58	69,50	30 - 42 (mg/dL)
Creatinina	0,45	0,47	0,54	0,44 – 0,64 (mg/dL)
TGP	88,16	141,74	196,28	36 – 58 (U/L)
TGO	93,38	104,77	127,91	81 – 180 (U/L)
Colesterol	64,36	64,36	60,76	55 – 79 (mg/dL)

Desta forma, o acompanhamento e orientação adequada são fundamentais para a segurança do paciente e de seu tratamento. O profissional de enfermagem

deve estar apto quanto à orientação e educação corretas aos usuários dos serviços de saúde sobre o uso seguro de plantas medicinais e sua utilização como terapia complementar.

O uso de terapias alternativas na Atenção Primária à Saúde deve ser incorporada por profissionais da equipe de saúde básicas. O enfermeiro, além de seu compromisso ético e profissional, exerce função importante função como educador. Trata-se de um dos profissionais responsáveis pelo incentivo ao autocuidado à saúde do paciente, uma vez que desenvolve a sua atuação mais próxima ao paciente (TRAVAGIM et al., 2010).

Este profissional, partindo deste pressuposto, deve contribuir para a correta utilização de plantas medicinais como recurso terapêutico pelos usuários. Neste processo, o enfermeiro poderá oferecer um cuidado capaz de abordar outros aspectos, além do biológico, podendo ser aplicada como uma prática de diferenciada fundamentada no cuidado integral à saúde do indivíduo, buscando resultados para além de paradigmas positivistas, estimulando a autonomia do indivíduo na preservação do seu processo de saúde (TOMAZZONI et al., 2006).

Segundo Bruning et al. (2012), a aplicação de plantas medicinais e fitoterápicas é um meio de ampliação da área de trabalho dos profissionais de saúde que ainda estão pouco familiarizados e preparados para lidar com estes recursos alternativos reconhecidos como úteis, podendo atender demandas de saúde da população. Para que os profissionais conheçam melhor essas práticas e possam aplicá-las de maneira coerente no serviço público de saúde, deve-se haver a inclusão destes conhecimentos nas atividades de ensino, pesquisa e extensão.

7. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos aqui, através de um modelo experimental, mostraram a eficiência de Leite-do-Amapá para redução de hiperglicemia em casos de pré-diabetes e Diabetes Mellitus tipo 2 numa relação dose-dependente, ou seja, quanto maior a sua dose (ou dose adequada), maior o seu efeito.

No entanto, apesar dos efeitos hipoglicêmicos do Leite-do-Amapá, essa substância deve ser utilizada com cautela devido a possíveis alterações hepáticas que o seu uso indiscriminado pode causar.

Através deste trabalho experimental, observa-se a necessidade de um maior domínio desse saber pelos profissionais de enfermagem, sendo necessária a capacitação e a compreensão química, toxicológica e farmacológica das plantas medicinais e seus princípios ativos, sem desconsiderar o conhecimento popular.

8. REFERÊNCIAS

ARNOUS, A. H., SANTOS, A. S., & BEINNER, R. P. C. “Plantas medicinais de uso caseiro - conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário”. **Revista espaço para a saúde**, Vol. 6, n. 2, p. 1-6, 2005.

BALAMURUGAN, Rangachari; DURAI PANDIYAN, Veeramuthu; IGNACIMUTHU, Savarimuthu. “Antidiabetic activity of γ -sitosterol isolated from *Lippianodi* flora L. in streptozotocin induced diabetic rats”. **European journal of pharmacology**, Vol. 667, n.1, p. 410-418, 2011.

BASTAKI, A. “Diabetes mellitus and its treatment”. **International journal of Diabetes and Metabolism**, Vol. 13, n. 3, p. 111, 2005.

BORGES, K. B., BAUTISTA, B. H., & GUILERA, S. “Diabetes–utilização de plantas medicinais como forma opcional de tratamento”. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Vol. 5, n. 2, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 64 p. il. – (**Cadernos de Atenção Básica**, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2006.

BRUNING, M. C. R., MOSEGUI, G. B. G., & VIANNA, C. M. D. M. “A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde”. **Ciência & saúde coletiva**, Vol. 17, p. 2675-2685, 2012.

DA DIABETES, Observatório. “Diabetes: Factos e Números - O ano de 2015-Relatório Anual do Observatório Nacional para a Diabetes”. *Lisboa*: **Sociedade Portuguesa de Diabetologia**, 2016.

DA MATA, N. D. Participação da mulher Wajãpi no uso tradicional de plantas medicinais. [**Tese de Doutorado**]. Dissertação (Mestrado Integrado em Desenvolvimento Regional) - Universidade Federal do Amapá, 2009.

DA PAIXÃO, J. A., CONCEIÇÃO, R. S., NETO, A. F. S., NETO, J. F. A., & DOS SANTOS, U. S. "Levantamento bibliográfico de plantas medicinais comercializadas em feiras da Bahia e suas interações medicamentosas". **Revista Eletrônica de Farmácia**, Vol. 13, n. 2, p. 71-81, 2016.

DI STASI, L. C. "Plantas medicinais verdades e mentiras: o que os usuários e os profissionais de saúde precisam saber". São Paulo, Ed. UNESP, 2007.

FORBES, J. M., & COOPER, M. E. "Mechanisms of diabetic complications". **Physiological reviews**, Vol. 93, n. 1, p. 137-188, 2013.

GRILLO, Maria de Fátima Ferreira; GORINI, Maria Isabel Pinto Coelho. Caracterização de pessoas com diabetes mellitus tipo 2. **Revista brasileira de enfermagem**. Brasília. Vol. 60, n. 1 (jan./fev. 2007), p. 49-54, 2007.

GROSS, Jorge L., SILVEIRO, S. P., CAMARGO, J. L., REICHELT, A. J., & AZEVEDO, M. J. D. "Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico." **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia** Vol.46, n.1, p. 16-26, 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 - Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas [**Internet**]. Rio de Janeiro: IBGE, 2014.

JAMALUDDIN, Fathaiya; MOHAMED, Suhaila; LAJIS, MdNordin. "Hypoglycaemic effect of *Parkia speciosa* seeds due to the synergistic action of β -sitosterol and stigmasterol". **Food Chemistry**, Vol. 49, n. 4, p. 339-345, 1994.

JUNIOR, Valdir F., PINTO, A. C., & MACIEL, M. A. M. "Plantas medicinais: cura segura." **Química nova**. Vol. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

LIMA, Milena Campelo F.; SILVA, Claudia C.; JUNIOR, Valdir F. Veiga. *Brosimum* sp.. da Amazônia: uma revisão. **Scientia Amazonia**, , Vol. 2, n. 1, p. 20-27, 2013.

MACHADO, Ubiratan Fabres. "Transportadores de glicose." **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. Vol. 42, n. 6, p. 413-421, 1998.

MALERBI, D., FRANCO, L. J. "The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years". **Diabetes Care**. Vol. 15, n. 11, p. 1509-16, 1992.

MELO, M.G.D.; G. A. A. Dória; Serafini, M.R.; Araújo, A. A. S. "Valores de referência Hematológicos e Bioquímicos de Ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério central da Universidade Federal de Sergipe". **Scientia Plena** 8, 049903 (2012).

MILECH, A., ANGELUCCI, A. P., GOLBERT, A., CARRILHO, A. J., RAMALHO, A. C., & AGUIAR, A. C. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes** (2015-2016). São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

MIRANZI, Sybelle de Souza Castro. "Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família". **Texto and Contexto Enfermagem**, Vol. 17, n. 4, p. 672, 2008.

NEGRI, G. "Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes". **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Vol. 41, n. 2, p. 121-142, 2005

PAIVA, F. P. de, MAFFILI, V. V., and SANTOS A. C. S. "Curso de manipulação de animais de laboratório." **Fundação Oswaldo Cruz**. Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz, Salvador: Ministério da Saúde, 2005.

PALHETA, ROSANA A., DA CRUZ FILHO, R. F., CARNEIRO, A. L. B., & TEIXEIRA, M. F. S. "Composição nutricional e controle de qualidade do leite de amapá doce (*Brosimum parinarioides* DUCKE)." **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**. Vol. 33, n. 2, 2015.

PRUITT, S., & EPPING-JORDAN, J. "Innovative care for chronic conditions: building blocks for action: global report". **World Health Organization**, 2002.

ROBBINS, Stanley L. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6^o Edição: Editora Guanabara Koogan, p. 810 – 833, 2000.

SAEIDNIA, S., MANAYI, A., GOHARI, A. R., ABDOLLAHI, M. "The story of beta-sitosterol - a review". **Eur J Med Plants**, Vol. 4, n. 5, p.:590–609, 2014.

SAHA, D. *et al.* "Phytochemical evaluation and characterization of hypoglycemic activity of various extracts of *Abelmoschus esculentus* linn.Fruit." **Int J Pharm Pharm Sci**. Vol. 3, n. 2, p. 183-185, 2011.

SANTOS, M. M., NUNES, M. G. S., & MARTINS, R. D. "Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes." **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. Vol. 14, n. 2, p. 327-334, 2012.

SILVA, V. D., & NOGUEIRA, R. M. B. "Diabetes mellitus experimental induzido com aloxana em ratos Wistar". **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, Vol. 36, n. 1, 2015.

SHAW, Jonathan E.; SICREE, Richard A.; ZIMMET, Paul Z. "Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030". **Diabetes research and clinical practice**. Vol. 87, n. 1, p. 4-14, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -São Paulo : Editora Clannad, 2017.

SOUZA, MarinêsR. de. "Estudo Fitoquímico de *Brosimum potabile* Ducke e *Brosimum acutifolium* Huber, visando investigar por métodos teóricos, o mecanismo de biotransformação de β -sitosterol em Estigmaterol." **[Dissertação de mestrado]**, 2000.

TRAVAGIM, D. S. A., KUSUMOTA, L., TEIXEIRA, C. R. D. S., & CESARINO, C. B. "Prevenção e progressão da doença renal crônica: atuação do enfermeiro com diabéticos e hipertensos". **Rev. enferm. UERJ**. Rio de Janeiro. Vol. 18, n. 2, 2010.

TOMAZZONI, M. I., BONATO NEGRELLE, R. R., & CENTA, M. D. L. "Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica". **Texto & Contexto Enfermagem**, Vol. 15, n. 1, 2006.

VEIGA, AngelaPatricia Medeiros. "Obesidade e diabetes mellitus em pequenos animais." GONZÁLEZ, FHD; SANTOS, AP ANAIS... **Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**, p. 82-91, 2005.

VIEIRA, L. G. "O uso de fitoterápicos e plantas medicinais por pacientes diabéticos" **[Trabalho de conclusão de curso]**, Universidade de Brasília, 2017.

WHO, In: World Health Organization (Ed.), Traditional Medicine Strategy 2014–2023. WHO Press, Geneva, Switzerland, 2013.