

EFEITOS BENÉFICOS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS PRESENTES EM PLANTAS MEDICINAIS DA CAATINGA SOBRE O DIABETES *MELLITUS*

Maciel da Costa Alves¹; Ana Hosana da Silva²; Cláudia Patrícia Fernandes dos Santos³.

¹ Discente do Curso de Bacharelado em Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Centro de Educação e Saúde (CES), Sítio Olho D'água da Bica, S/N, Cuité-PB. macielm-si@hotmail.com

² Discente do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Centro de Educação e Saúde (CES), Sítio Olho D'água da Bica, S/N, Cuité-PB. anah.cuite.paraiba@gmail.com

³ Professora adjunta da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Centro de Educação e Saúde (CES), Sítio Olho D'água da Bica, S/N, Cuité-PB. claudiaps.ces@ufcg.edu.br

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* refere-se a um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizados por elevadas concentrações de glicose no sangue (hiperglicemia), resultante de defeitos na ação da insulina e/ou na secreção de insulina, hormônio produzido pelas células beta (β) do pâncreas e responsável por regular a glicemia. Devido sua cronicidade, órgãos como coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos podem ser afetados por lesões orgânicas extensas e irreversíveis associadas à hiperglicemia prolongada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Assim como em uma série de doenças crônicas de tratamento contínuo, no diabetes também é comum o uso medicinal de espécies vegetais tanto para o tratamento da doença em si como atenuando seus sintomas e possíveis consequências (SANTOS et al., 2012). E várias são as plantas com propriedades medicinais que são utilizadas na medicina tradicional com efeitos benéficos sobre o diabetes. A maioria das plantas que são utilizadas como antidiabéticas ao serem avaliadas farmacologicamente demonstram ter atividade hipoglicemiante e possuir constituintes químicos com potencial para o desenvolvimento de novos agentes hipoglicemiantes (NEGRI, 2005).

A Caatinga, bioma exclusivamente brasileiro, possui flora bastante rica em plantas medicinais. Dentre este grupo de plantas destacam-se as hipoglicemiantes, muitas delas citadas em levantamentos etnofarmacológicos realizados na área de Caatinga (GOMES et al., 2014; SILVA et al., 2008). Diante do exposto, esta pesquisa teve por objetivo realizar uma revisão sobre o potencial terapêutico no diabetes *mellitus* de constituintes químicos de quatro espécies da Caatinga, escolhidas de forma randômica, são elas: *Ximenia americana* L. (Ameixa do mato), *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz (Jucá), *Bumelia sartorum* Mart. (Quixabeira) e a *Sambucus australis* Cham. & Schltdl. (Sabugueiro).

METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de uma pesquisa bibliográfica relacionada ao potencial terapêutico sobre o diabetes *mellitus* de compostos ativos presentes em quatro espécies medicinais da Caatinga, consultados a partir das seguintes bases de dados, Lilacs, Pubmed, Scielo, Science Direct e Google Acadêmico, sem limite de data. “*Bumelia sartorum*”, “*Libidibia ferrea*”, “*Sambucus australis*” e “*Ximenia americana*” em combinação com as palavras-chaves: “atividade”, “extrato”, “hipoglicêmico”, “compostos bioativos”, “diabetes”, “glicose sanguínea” e “antidiabético”, em português e inglês, foram os principais descritores utilizados durante a pesquisa. Como critério de inclusão, a pesquisa abrangeu apenas artigos originais que relatavam resultados de estudos biológicos, fitoquímicos e para uma discussão sobre o uso destas, estudos etnofarmacológicos desenvolvidos na região que compreende a área de Caatinga.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas eletrônicas geraram um total de 62 documentos que foram analisados inicialmente pelo título e resumo e, em alguns casos, pelo documento completo, resultando um total de 21 artigos para a estruturação desta pesquisa. Os estudos exibiram alguns fitoconstituintes responsáveis pela atividade antidiabética, apresentando diversos efeitos sobre o diabetes.

A *Ximenia americana*, espécie da família das Olacaceas, teve seu potencial antidiabético avaliado através de alguns estudos. Porém, em apenas um, os componentes secundários presentes em seu extrato foram avaliados quanto ao potencial hipoglicemiante. O estudo foi feito em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina, na qual o extrato radicular rico em taninos administrado a 100 mg/kg foi responsável por reduzir os níveis elevados de glicose no sangue (-107,6%) e aumentar os níveis séricos de insulina (+11,3%), resultados semelhantes aos obtidos para a Glibenclamida (SOBEH et al., 2017). Este estudo confirmou o que outros autores já suspeitavam, que os taninos juntamente com os flavonoides seriam os responsáveis pela atividade antidiabética observada nos extratos, como mencionado por Kumar et al. (2015) e Siddaiah et al. (2011) em suas pesquisas, feitas com os extratos obtidos das folhas e administradas a ratos diabéticos induzidos por aloxana.

Na pesquisa feita por Kumar et al. (2015), a administração oral do extrato aquoso a 300 mg/kg, exibiu uma redução significativa no nível de glicose no sangue de 208,37 mg/dl para 130,57 mg/dl. Enquanto Siddaiah et al. (2011), administrando oralmente o extrato metanólico nas doses de 200, 400 e 600 mg/kg, observou uma redução expressiva no nível de glicose sanguínea de forma dose dependente. Sugerindo modo de ação semelhante à glibenclamida, ou seja, através do efeito

extrapancreático, uma vez que a aloxana destrói permanentemente as células β pancreáticas. Em ambos os estudos, os efeitos exibidos foram comparáveis a glibenclamida.

Através de modelo *in vitro*, empregando os ensaios de inibição da α -amilase e absorção de glicose em células de levedura, o potencial antidiabético de diferentes extratos das folhas de *X. americana* foram avaliados e apresentaram significativa atividade, comparável aos padrões utilizados nos dois modelos experimentais (SHETTAR et al., 2017). Com maior atividade antidiabética, o extrato aquoso exibiu a presença do ácido 9,12-octadecadienóico como componente majoritário, porém a presença deste não significa que seja o responsável pelo efeito observado, já que os taninos e os flavonoides presentes nos extratos são descritos como principais responsáveis por esta atividade, além disso, exibem importante atividade antioxidante, contribuindo favoravelmente no controle metabólico do diabetes e evitando complicações provenientes da doença (ALMEIDA et al., 2016; LE et al., 2012).

Uma vez que existem vários relatos de ação antidiabética para a *Libidibia ferrea* (família Fabaceae), a mesma apresenta diversos estudos que avaliam e confirmam esse efeito. Para esta espécie, já foram isolados em seus frutos substâncias com diferentes ações sobre o diabetes, como a galactomanana, o ácido elágico e seu derivado, o ácido elágico 2-(2,3,6-trihidroxi-4-carboxifenil).

Segundo Cunha et al. (2016), o tratamento com o polissacarídeo galactomanana, administrado em doses de 10 mg/kg a ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina, diminuiu significativamente a glicemia, promoveu a recuperação da sensibilidade à insulina no tecido adiposo e reduziu os níveis sanguíneos dos triglicerídeos, sugerindo seu uso como alimento funcional para o tratamento da diabetes.

A ação sobre o diabetes demonstrado por Ueda et al. (2001, 2004), para o ácido elágico e seu derivado, emana de seu efeito como inibidores não competitivos da aldose redutase, demonstrado através de modelos *in vitro* e *in vivo*, enzima que está envolvida em complicações provenientes do diabetes como a neuropatia, nefropatia e retinopatia diabética, todas provocadas pelo acúmulo de sorbitol em seus respectivos tecidos. Embora não demonstrado nestes estudos, o ácido elágico possui efeitos hipoglicemiantes, podendo ainda promover uma diminuição no colesterol total e nos triglicerídeos (JADHAV; PUCHCHAKAYALA, 2012).

Redução significativa dos níveis de glicose no soro, acompanhada de aumento dos níveis de insulina, melhoria do perfil lipídico, inibição da progressão do estresse oxidativo, bem como potencial hepatoprotetor foram observadas através de estudo feito com o extrato das folhas de *L. ferrea*, administrado a ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina, o que evidencia a presença

de constituintes com potencial hipoglicêmico (HASSAN et al., 2015). Segundo Nawwar et al., (2015), compostos polifenólicos presentes no extrato foliar, além de atuarem como antioxidantes e hipolipemiantes podem ser os responsáveis pelo potencial antidiabético..

Quanto a *Bumelia sartorum* Mart., espécie pertencente à família Sapotaceae, o único trabalho desenvolvido recentemente relacionado ao potencial farmacológico de seus fitoconstituintes sobre o diabetes, demonstrou que o extrato e a fração rica em compostos polifenólicos produziram um efeito hipoglicemiante em camundongos normoglicêmicos, mas significativo do que a própria glibenclamida, sendo capaz ainda de inibir a atividade de Ca^{2+} -ATPase do retículo sarco/endoplasmático, inibição esta, proposta como um dos possíveis mecanismos envolvidos no aumento da liberação de insulina, com conseqüente diminuição da glicose sanguínea (RUELA et al., 2013). Epicatequina, catequina, procianidinas B e o ácido elágico foram os compostos polifenólicos mais abundantes presentes no extrato e, destes, tanto o ácido elágico como a catequina e seus derivados são conhecidos por suas propriedades hipoglicêmicas e por atuarem no controle do diabetes, permitindo inferir que esses compostos poderiam ser responsáveis pelo efeito hipoglicemiante exibido nesse estudo.

Dois outros estudos experimentais, porém mais antigos e não menos importantes, enfatizam a ação hipoglicemiante de outros compostos da *B. sartorum*, o ácido bassico e o sapogenol. Pesquisa feita com ácido bassico isolado do extrato etanólico das raízes, revelou significativo efeito antidiabético em ratos aloxonizados, com atividade hipoglicemiante semelhante à da clorpropamida. Além disso, este triterpeno foi capaz de aumentar significativamente o processo de absorção de glicose, a síntese de glicogênio e os níveis de insulina, este último, sendo considerado o mecanismo pelo qual o ácido bassico atuaria promovendo o efeito hipoglicêmico (NAIK et al., 1991). Já o sapogenol, outro triterpeno isolado do extrato etanólico da casca da raiz, provocou um efeito hipoglicemiante em ratos normais e diabéticos aloxonizados, com efeito comparável a clorpropamida (ALMEIDA et al., 1985).

Estes estudos demonstram que os diferentes compostos com atividade hipoglicêmica comprovada, presentes na raiz de *B. sartorum*, podem atuar em sinergismo potencializando o efeito antidiabético, quando a raiz desta é empregada na medicina tradicional como forma de tratamento opcional, a fim de diminuir os níveis plasmáticos de glicose (BORGES et al., 2008).

Para a *Sambucus australis*, que é uma planta arbórea da família adoxaceae, apenas dois estudos foram encontrados mencionando ação hipoglicemiante para compostos ativos isolados de suas partes aéreas. Estes estudos não são conclusivos quanto a um possível potencial antidiabético,

pois além de não serem avaliados através de modelos experimentais de diabetes, seja *in vitro* ou *in vivo*, tiveram como principal objetivo a avaliação de seu potencial antiobesidade. Nos quais os efeitos sobre a glicemia exibidos pelos ácidos ursólico e oleanólico, em cada um dos estudos, foram avaliados em modelos de obesidade induzida por dieta hiperlipídica (MELO et al., 2010; RAO et al., 2011). No entanto, diante dos resultados, pode-se dizer que se caracterizam como agentes terapêuticos com ação sobre importante fator predisponente para o desenvolvimento do diabetes, que é a obesidade.

Em relação ao conhecimento por parte da população sobre essas espécies, quanto ao seu potencial antidiabético, apenas *L. ferrea* e *B. sartorum* apresentaram relatos quanto ao seu uso no tratamento do diabetes, como demonstrado através de vários levantamentos etnofarmacológicos realizados na área de Caatinga, sobre o conhecimento e uso de plantas medicinais com ação no diabetes (GOMES et al., 2014; SANTOS et al., 2012; SILVA et al., 2008). Contudo, todas as espécies aqui estudadas, exceto a *S. australis*, apresentam dados relevantes quanto ao seu potencial hipoglicemiante no diabetes.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, fica evidente o efeito antidiabético das referidas plantas medicinais, exceto para a *Sambucus australis*, podendo as mesmas atuarem em terapia de combinação, como adjuvantes à terapia medicamentosa potencializando-a. Taninos, compostos polifenólicos, triterpenos e um polissacarídeo foram identificados como os compostos bioativos, responsáveis pelo potencial antidiabético. Entretanto estudos adicionais que investiguem os prováveis mecanismos pelos quais estes fitoconstituintes estão envolvidos ainda faz-se necessário, bem como avaliação do efeito dos terpenos isolados da *S. australis* sobre o diabetes.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. L.; FREITAS, W. E.; MORAIS, P. L. et al. **Bioactive compounds and antioxidant potential fruit of *Ximenia americana* L.** Food Chem., v. 192, p. 1078-1082, 2016.
- ALMEIDA, R. N.; BARBOSA FILHO, J. M.; NAIK, S. R. **Chemistry and pharmacology of an ethanol extract of *Bumelia sartorum*.** J. Ethnopharmacol. v. 14, n. 2, p. 173-185, 1985.
- BORGES, K. B.; BAUTISTA, H. B.; GUILERA, S. **Diabetes – utilização de plantas medicinais como forma opcional de tratamento.** Revista Eletrônica de Farmácia. v. 5, n. 2, p. 12-20, 2008.
- CUNHA, A. P.; RIBEIRO, A. C. B.; RICARDO, N. M. P. S. et al. **Polysaccharides from *Caesalpinia ferrea* seeds – Chemical characterization and anti-diabetic effects in Wistar rats.** Food Hydrocolloids. v. 65, 2016.
- GOMES, P. R. M.; FIRMO, W. C. A.; VILANOVA, C. M. **Estudo etnobotânico de plantas medicinais hipoglicemiantes no bairro Maracanã no município de São Luís, Maranhão, Brasil.** Scientia Plena. v. 10, n. 9, p. 1-11, 2014.

- HASSAN, S. K.; EL-SAMMAD, N. M.; MOUSA, A. M. et al. **Hypoglycemic and antioxidant activities of *Caesalpinia ferrea* Martius leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats.** Asian. Pac. J. Trop. Biomed. v. 5, n. 6, p. 462-471, 2015.
- JADHAV, R.; PUCHCHAKAYALA, G. **Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats.** Int. J. Pharm. Pharm. Sci., v. 4, n. 2, p. 251-256, 2012.
- KUMAR, P. V.; VIJAYA, K.; SIDDAIAH, M. **Evaluation of blood sugar lowering property of aqueous extract of *Ximenia americana* in allaxon induced diabetic rats.** Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences, v. 6, n. 3, p. 2765-2769, 2015.
- LE, N. H.; MALTERUD, K. E.; DIALLO, D. et al. **Bioactive polyphenols in *Ximenia americana* and the traditional use among Malian healers.** J Ethnopharmacol., v. 139, n. 3, p. 858-62, 2012.
- MELO, C. L.; QUEIROZ, M. G. R; FONSECA, S. G. C. et al. **Oleanolic acid, a natural triterpenoid improves blood glucose tolerance in normal mice and ameliorates visceral obesity in mice fed a high-fat diet.** Chemico-Biological Interactions, v. 185, n. 1, p. 59-65, 2010.
- NAIK, S. R.; BARBOSA FILHO, J. M.; DHULEY, J. N. et al. **Probable mechanism of hypoglycemic activity of bassic acid, a natural product isolated from *Bumelia sartorum*.** Journul of Ethnopharmacology, v. 33, p. 37-44, 1991.
- NAWWAR, M. A.; HUSSEIN, S. A.; EL-MOUSALLAMI, A. M. et al. **Phenolics from *Caesalpinia ferrea* Mart.: antioxidant, cytotoxic and hypolipidemic activity.** Pharmazie, v. 70, p. 553-558, 2015.
- NEGRI, G. **Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes.** Revista Brasileira de Ciências farmacêuticas. v. 41, n. 2, p. 121-142, 2005.
- RAO, V. S.; MELO, C. L.; QUEIROZ, M. G. et al. **Ursolic acid, a pentacyclic triterpene from *Sambucus australis*, prevents abdominal adiposity in mice fed a high-fat diet.** J. Med. Food. v. 14, n. 11, p. 1375-1382, 2011.
- RUELA, H. S.; SABINO, K. C.; LEAL, I.C. et al. **Hypoglycemic effect of *Bumelia sartorum* polyphenolic rich extracts.** Nat Prod Commun, v. 8, n. 2, p.207-210, 2013.
- SANTOS, M. M.; NUNES, M. G. S.; MARTINS, R. D. **Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes.** Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, v. 14, n. 2, p. 327-334, 2012.
- SHETTAR, A. K.; SATEESH, M. K.; KALIWAL, B. B. et al. **In vitro antidiabetic activities and GC-MS phytochemical analysis of *Ximenia americana* extracts.** South African Journal of Botany, v. 111, p. 202–211, 2017.
- SIDDAIAH, M.; JAYAVEERA, K. N.; SOURIS, K. et al. **Phytochemical Screening and Anti Diabetic Activity of Methanolic Extract of Leaves of *Ximenia Americana* in Rats.** International Journal of Innovative Pharmaceutical Research, v. 2, n. 1, p. 78-83, 2011.
- SILVA, J. P. A.; SAMPAIO, L. S.; OLIVEIRA, L. S. et al. **Plantas medicinais utilizadas por portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 para provável controle glicêmico no município de Jequié-BA.** Rev. Saúde.Com. v. 4, n. 1, p. 10-18, 2008.
- SOBEH, M.; MAHMOUD, M. F.; ABDELFATTAH, M. A. O. et al. **Hepatoprotective and hypoglycemic effects of a tannin rich extract from *Ximenia americana* var. caffra root.** Phytomedicine. v. 15, n. 33, p. 36-42, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).** A.C. Farmacêutica, 2016.
- UEDA, H.; KAWANISHI, K.; MORIYASU, M. **Effects of ellagic acid and 2-(2,3,6-trihydroxy-4-carboxyphenyl)ellagic acid on sorbitol accumulation in vitro and in vivo.** Biol Pharm Bull. v. 27, n. 10, p. 1584-1587, 2004.
- UEDA, H.; TACHIBANA, Y.; MORIYASU, M. et al. **Aldose reductase inhibitors from the fruits of *Caesalpinia ferrea* Mart.** Phytomedicine, v. 8, n. 5, p. 377-281, 2001.