

CAPÍTULO 27

DOI: <https://doi.org/10.58871/conimaps27.c07.ed05>

ANÁLISE DO POTENCIAL ANTI-DIABÉTICO DE PLANTAS DO GÊNERO *Annona* UTILIZANDO MODELOS ANIMAIS.**ANALYSIS OF THE ANTI-DIABETIC POTENTIAL OF PLANTS FROM GENUS *Annona* USING ANIMAL MODELS**

MARCOS ANDRÉ PEDRO DA SILVA

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

JOÃO LUCAS OLIVEIRA E SILVA

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

JOSÉ EDCARLOS RODRIGUES BEZERRA

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

SANDY VANESSA CÉSAR CADENGUE

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

REBECA PENHA GUJANSKI

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

NÍCOLAS SÁ MUNIZ COSTA

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

DILERMANDO SILVA BRASILEIRO

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

RAPHAEL FERREIRA PIMENTEL

Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade de Pernambuco (UPE), Técnico e Biomédico do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

JOÃO RICARDHIS SATURNINO DE OLIVEIRA

Doutor em Bioquímica e Fisiologia, Docente do curso de Fisioterapia do Centro Universitário do Rio São Francisco (UNIRIOS).

BIANKA SANTANA DOS SANTOS

Pós-doutora em Fisiologia e Bioquímica, Docente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).



RESUMO

Objetivo: Avaliar o potencial hipoglicemiante dos extratos de plantas do gênero *Annona* utilizando modelos animais para mimetizar as reações fisiológicas em seres humanos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão da literatura na base de dados Embase, com o uso de chave de busca criada com os descritores em saúde “*Annona*” e “Diabetes Mellitus”. Filtros, critérios de inclusão e de exclusão foram aplicados, a fim de se responder a pergunta norteadora: “Quais os efeitos hipoglicemiantes dos extratos de plantas do gênero *Annona* sobre modelos animais?”. **Resultados e Discussão:** Extratos de *Annona cherimola* se demonstraram como importantes redutores glicêmicos em ratos, possivelmente por serem ricos em flavonoides. Os extratos das folhas de *Annona reticulata* também apresentaram potencial antidiabético, pois conseguiram inibir a atividade de enzimas reconhecidamente envolvidas com a fisiopatologia do diabetes, enquanto extrato de folhas de *Annona squamosa* promoveu aumento da insulinemia; e extratos de *Annona muricata* induziram a expressão de GLUT2, transportador de glicose. *Annona reticulata* também conseguiu gerar as alterações glicêmicas sem causar dano renal ou hepático, inclusive, melhorando os níveis dos marcadores bioquímicos em animais diabéticos. **Considerações Finais:** O grande sucesso na redução plasmática de glicose e a melhora na insulinemia em modelos que mimetizam o metabolismo fisiológico humano indicam o grande potencial que o gênero *Annona* possui para a criação de novos fármacos antidiabéticos com eficácia relevante e a possibilidade de menores efeitos colaterais.

Palavras-chave: *Annona*; Diabetes Mellitus; modelos animais.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the hypoglycemic potential of plant extracts from the *Annona* genus using animal models to mimic the physiological reactions in humans. **Methodology:** A literature review was conducted using the Embase database, with a search key created through Medical Subject Headings “*Annona*” and “Diabetes Mellitus.” Filters, inclusion, and exclusion criteria were applied to answer the guiding question: “What are the hypoglycemic effects of plant extracts from the genus *Annona* on animal models?”. **Results and Discussion:** Extracts from *Annona cherimola* have been shown to be significant glycemic reducers in rats, possibly due to their high concentration of flavonoids. Extracts from the leaves of *Annona reticulata* also exhibited antidiabetic potential, as they were able to inhibit the activity of enzymes known to be involved in the pathophysiology of diabetes, while extracts from *Annona squamosa* leaves promoted an increase in insulin levels. Additionally, *Annona muricata* extracts induced the expression of GLUT2, a glucose transporter. *Annona reticulata* was also able to produce glycemic changes without causing renal or hepatic damage, even improving the levels of biochemical markers in diabetic animals. **Final Considerations:** The significant success in reducing plasma glucose levels and improving insulin levels in models that mimic human physiological metabolism indicates the great potential that the *Annona* genus has for the development of new antidiabetic drugs, with similar efficacy to current treatments and fewer side effects.

Keywords: *Annona*; Diabetes Mellitus; animal models.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível caracterizada pelo

aumento dos níveis glicêmicos devido a alterações no metabolismo da glicose, mas também relacionada com alterações no metabolismo de proteínas, aminoácidos e lipídios. Existem diversos tipos de DM, no entanto, os mais frequentes são o tipo 1 (DM1), caracterizado por uma deficiência na produção endógena de insulina, e o tipo 2 (DM2), caracterizado pelo desenvolvimento de resistência a esse hormônio (Petersmann *et al.*, 2019). O DM2 é uma doença intimamente associada ao estilo de vida e possui uma ligação intrínseca muito forte com a obesidade e dislipidemias, dentre outras alterações metabólicas (SBD, 2023).

O envelhecimento populacional associado aos hábitos alimentares do século XXI representam um risco elevado para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis, como o DM2 (Zeyfang; Wernecke; Bahrmann, 2023). Existe um crescente aumento no número de pacientes com DM2 na última década, representando aproximadamente 9% da população adulta do mundo, sendo os principais acometidos os indivíduos entre a quarta e a sétima década de vida (Lovic *et al.*, 2020). É esperado que, até 2045, aproximadamente 20,3 milhões de brasileiros desenvolvam diabetes (SBD, 2019), o que acende diversos sinais de alerta, já que além do *status* hiperglicêmico crônico, DM possui complicações a longo prazo que revelam grande potencial agravante de morbimortalidade, dentre essas, neuropatia periférica diabética, retinopatia e a nefropatia diabética (SBD, 2024).

Nesse sentido, urge a necessidade de se encontrar novas formas de tratamento para o DM2, e talvez a resposta para esse problema futuro, o de encontrar novas intervenções, esteja no passado. O uso de plantas como terapêutica para diversas patologias acompanha a humanidade desde seus primórdios, e ao se analisar em especial o caso do DM2, um gênero específico de plantas surge no horizonte como uma grande aliada contra essa patologia: o gênero *Annona*. Esse grupo de plantas faz parte da família *Annonaceae* e possui mais de 200 espécies, como a *Annona muricata* (graviola) e *Annona squamosa* (fruta do conde/pinha). Em termos fitoquímicos, essas plantas são ricas em óleos essenciais, alcaloides, flavonoides e terpenoides (Kazman; Harnett; Hanrahan, 2022). Preparados realizados com diversas partes dessas plantas têm sido tradicionalmente utilizados pela população, em seu senso comum, como agentes hipoglicemiantes, em especial, o uso de extratos de suas folhas (Quílez *et al.*, 2018; Cascaes *et al.*, 2021).

Porém, é muito importante testar a eficácia e o uso seguro dos extratos e demais formulações, de substâncias purificadas ou ainda e frações, com potencial terapêutico. Com este intuito, com frequência, são realizados testes prévios dessa substância em animais que tenham a capacidade de mimetizar com o máximo de acuracidade possível as condições fisiológicas humanas. Esses animais recebem o nome de “modelo”, já que permitem a

reprodução das ações daquela substância sobre o corpo humano, antes dos testes com humanos de fato (Shecaira *et al.*, 2021). As contribuições que as pesquisas com animais conferem às Ciências da Saúde não podem ser medidas e seu foco permeia desde o desenvolvimento de ações profiláticas eficazes até o aprimoramento de medicações para o tratamento de inúmeras doenças (Mendes; Souza, 2017). Atualmente, os animais mais utilizados para pesquisa são ratos, camundongos, coelhos, cães, suínos e primatas (Shecaira *et al.*, 2021). Desse modo, tendo em vista a grande importância do uso de modelos animais para a investigação da eficácia e segurança de alguma terapêutica e o uso por diversas comunidades de preparados de *Annona*, o presente trabalho busca discorrer sobre os efeitos hipoglicemiantes dos extratos de plantas do gênero *Annona* sobre esses animais, com o intuito de alinhar o saber tradicional à literatura científica.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura realizada na base de dados Embase com o objetivo de responder à pergunta “Quais os efeitos hipoglicemiantes dos extratos de plantas do gênero *Annona* sobre modelos animais?”. Para tal, foi aplicada na base supracitada a chave de busca “*Annona*” AND “Diabetes Mellitus”, que gerou um total de 218 artigos. Foram adicionados filtros de tempo (2019-2024), tipo de estudo (“experimento animal”) e tipo de publicação “Artigo”. Após a aplicação dos filtros, o número ficou reduzido para 27 artigos, e sobre estes foram aplicados os critérios de inclusão e de exclusão, que levaram ao número final de estudos selecionados. Foram incluídos artigos que estavam disponíveis na íntegra gratuitamente e foram excluídos artigos pagos e artigos que fugiam à temática central.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, foram encontrados 10 artigos que foram incluídos e selecionados, e que assim compuseram o número total de artigos científicos para a construção desta revisão.

Calzada *et al.* (2019) destacaram que a pouca variedade de mecanismos de ação hipoglicemiantes criam, a longo prazo, a possibilidade de que os medicamentos antidiabéticos utilizados na contemporaneidade percam sua atividade farmacológica. Além desse fator, a grande quantidade de eventos adversos, causados por essas medicações, criam a necessidade de se encontrar vias alternativas às convencionais, para um tratamento mais adequado, sem uma redução tão significativa da qualidade de vida do indivíduo. Calzada *et al.* (2019) analisaram

os efeitos do extrato etanólico das folhas de *Annona cherimola* Miller sobre ratas com diabetes induzida por aloxana, e descobriram que uma dose de 300mg/Kg de extrato de *A. cherimola* induziu uma redução significativa na hiperglicemia dessas ratas. Em sinergia a isto, Valdez *et al.* (2023) analisaram os efeitos hipoglicemiantes do extrato etanólico das folhas da mesma planta sobre esses animais, administrado de maneira crônica, e destacaram o flavonoide rutina como principal responsável pela atividade anti-diabética da *A. cherimola*.

Por sua vez, Pulivarthi e Naidu (2021) analisaram os efeitos anti-hiperglicêmicos de extratos das folhas de *Annona reticulata*, em ratos, com diabetes induzida por estreptozotocina, e destacaram que os fitoterápicos de maneira geral possuem não apenas um grande benefício para o controle do diabetes, mas também para suas complicações. Nesse sentido, destacaram que o extrato metanólico de *A. reticulata* consegue com primor inibir a atividade enzimática da α -amilase e da α -glicosidase, que são alvos conhecidos de alguns fármacos utilizados no tratamento de DM. O estudo de Agu *et al.* (2019) corrobora com o de Pulivarthi e Naidu (2021), mostrando um resultado similar, mas no que diz respeito ao extrato metanólico de diversas partes de *Annona muricata*, uma vez que detectaram um efeito inibitório importante para a α -amilase no plasma e no pâncreas de ratos Wistar albinos, induzido por esse extrato, e o mesmo pode ser aplicado à α -glicosidase. A supressão da atividade dessas enzimas consegue controlar a glicemia pós-prandial, o que auxilia tanto no controle do diabetes quanto da obesidade.

Dash *et al.* (2023) analisaram o potencial hipoglicemiante do extrato das folhas de *Annona squamosa* e o compararam ao do ácido oleanólico e à glimepirida, em ratos Wistar albinos, com diabetes induzida por estreptozotocina, e descobriram que os ratos que receberam o extrato e os que receberam o ácido apresentaram uma redução importante da glicemia em um espaço de tempo mais curto, e que ratos que receberam tanto o extrato quanto o ácido apresentaram uma queda drástica na glicose sanguínea. Em especial, também neste grupo de animais, foi observado um aumento significativo tanto da concentração de insulina quanto dos níveis de peptídeo C. Wen, Lin e Ti (2019) analisaram os efeitos do extrato das sementes de *Annona reticulata* sobre ratos Wistar albinos, que conseguiram promover redução dos níveis glicêmicos e aumento da insulina plasmática de maneira similar à metformina.

Em relação a outras possíveis interações fitoterápicas, Syaad *et al.* (2019) compararam os efeitos do extrato de *Annona muricata* Linn aos de *Zingiber officinale roscoe* (gingibre) sobre o perfil glicêmico de ratos Wistar albinos, e identificaram uma expressão mais acentuada dos genes relacionados à produção do receptor de insulina e dos ligados à expressão do transportador de glicose 2 (*GLUT2*), no tecido hepático.

Esses achados entram em acordo com os do estudo de Iram *et al.* (2024), que

evidenciaram que o extrato presente nas sementes de *Annona squamosa* apresentam um efeito hipoglicemiante equivalente ao de algumas medicações anti-diabéticas, como a glibenclamida em ratos Wistar albinos. Iram *et al.* (2024) associaram parte desse resultado como efeito secundário à perda ponderal gerada pela administração do extrato nos modelos experimentais. Isto vem em consonância aos resultados encontrados por Syaad *et al.* (2019), que afirmaram que a administração do extrato de *A. squamosa* e gengibre, por 30 dias, em modelo experimental com ratos Wistar, consegue aumentar de maneira considerável a insulina plasmática, enquanto reduz a glicose e os valores do índice HOMA-RI, que é um modelo matemático que acessa a resistência à insulina.

Ao se analisar as complicações a longo prazo do Diabetes Mellitus, a nefropatia diabética aparece como importante causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes diabéticos. Nesse sentido, Atanu *et al.* (2019) analisaram os efeitos do extrato de *Annona muricata* sobre essa morbidade, em modelos experimentais de ratos diabéticos, e verificaram que os animais que recebiam o extrato de *A. muricata* apresentavam melhora importante nos níveis séricos de ureia e creatinina, além de reduzir as concentrações de outros biomarcadores associados ao dano renal.

Em relação à segurança e à presença de efeitos adversos, Agu *et al.* (2019) destacaram que boa parte das medicações antidiabéticas apresentam possíveis efeitos colaterais graves, como injúria hepática e comprometimento renal. Todavia, quando o potencial terapêutico das plantas é analisado, Wen *et al.* (2019) destacaram que o extrato das sementes de *Annona reticulata* não induz alterações na estrutura fisiológica hepática, e consegue reduzir de volta aos níveis fisiológicos a concentração sérica de analitos bioquímicos que sofrem alteração durante o processo fisiopatológico do diabetes mellitus, como TGO (transaminase glutâmico-oxalacética), TGP (transaminase glutâmico-pirúvica), FA (fosfatase alcalina) e GGT (gama glutamil transferase), importantes marcadores de função hepática. Wen *et al.* (2019) ainda investigaram sobre os impactos do uso do extrato sobre a função renal do modelo experimental empregado, e concluíram que o extrato consegue melhorar a morfologia renal do diabético, além de reduzir a depleção de proteínas pela urina e melhorar o *clearance* de creatinina, importante parâmetro de função renal. Assim, sugerindo fortemente que não apenas o extrato de plantas do gênero *Annona* demonstra alto nível de segurança, como também revela importante capacidade protetiva e terapêutica aos danos teciduais causados pelo diabetes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, os extratos de partes de diversas plantas do gênero *Annona* possuem grande potencial para a redução dos níveis plasmáticos de glicose, assim como foi possível observar a indução do aumento da concentração plasmática de insulina com o seu uso em modelos animais, mostrando efeitos promissores para o manejo complementar da hiperglicemia e de comorbidades associadas ao DM.

A capacidade desses extratos em reduzir a glicemia plasmática de maneira semelhante a algumas medicações como a metformina endossam o uso tradicional desses extratos como agentes hipoglicemiantes, e abrem uma porta para o desenvolvimento de novos fármacos com eficácia terapêutica equivalente aos já existentes e com menos efeitos colaterais. Ademais, é imperativo compreender que o extrato de *Annona*, como potente fitoterápico, é capaz de reduzir também condições secundárias a um quadro clínico de diabetes mellitus descompensado, agindo também sobre a obesidade.

Assim, é importante destacar ainda que o uso desses extratos revelam não apenas um grande potencial terapêutico à DM em si, como também se demonstra como importante fator protetivo ao desenvolvimento de suas complicações a longo prazo, por essa redução constante da glicemia plasmática, e como possível tratamento a algumas complicações como a nefropatia diabética. A utilização de modelos experimentais é de extrema importância por apresentarem grande similaridade à fisiologia humana, e garantirem uma forma segura à humanidade de testar a efetividade, e os possíveis efeitos colaterais de novas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

AGU, K. C.; *et al.* Possible anti-diabetic potentials of *Annona muricata* (soursop): inhibition of α -amylase and α -glucosidase activities. **Clinical Phytoscience**, v. 5, e. 21, 2019.

ATANU, F. O.; *et al.* Comparative Study of the Effects of *Annona muricata* and *Tapinanthus globiferus* Extracts on Biochemical Indices of Diabetic Rats. **Pharmacognosy Journal**, v. 11, e. 6, p. 1365-1370, 2019.

ATANU, F. O.; *et al.* Metformin Potentiates the Antidiabetic Properties of *Annona muricata* and *Tapinanthus globiferus* Leaf Extracts in Diabetic Rats. **Pharmacognosy Journal**, v. 13, e. 3, p. 614-619, 2021.

CALZADA, F.; *et al.* *Annona cherimola* Miller and Its Flavonoids, an Important Source of Products for the Treatment of Diabetes Mellitus: In Vivo and In Silico Evaluations.

Pharmaceuticals, v. 16, e. 5, 2023.

CASCAES, M.M.; *et al.* Essential oils from Annonaceae species from Brazil: a systematic review of their phytochemistry, and biological activities. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, e. 22, p. 12140, 2021.

DASH, S.; *et al.* Antihyperglycemic Effect of Annona squamosa Leaf and Oleanolic Acid Combination in Diabetic Albino Rats. **Current Trends in Biotechnology and Pharmacy**, v.17, e. 3, p. 1004 - 1012, 2023.

IRAM, S.; *et al.* Phytochemical Profiling and Evaluation of Antidiabetic Properties of Annona squamosa Seed and Bark Extracts. **African Journal of Biological Sciences**, v. 6, e. 5, 2024.

KAZMAN, B.S.M.; HARNETT, J.E.; HANRAHAN, J.R. Traditional uses, phytochemistry and pharmacological activities of annonaceae. **Molecules**, v. 27, e. 11, p. 3462, 2022.

LOVIC, D. *et al.* The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. **Current Vascular Pharmacology**, v. 18, e. 2, p. 104-109, 2020.

MENDES, M. M. P. G.; SOUZA, C.S. Aplicação de modelos animais na pesquisa biomédica experimental. **Revista de Saúde-RSF**, v. 4, e. 2, 2017.

PETERSMANN, A.; *et al.* Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 107, e. S-01, 2019.

PULIVARTHI, V.; P. J.; NAIDU, C. V. Ameliorative effect of Annona reticulata L. leaf extract on antihyperglycemic activity and its hepato-renal protective potential in streptozotocin induced diabetic rats. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v. 12, e. 3, p. 415-426, 2021.

QUÍLEZ, A. M.; *et al.* Potential therapeutic applications of the genus Annona: Local and traditional uses and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 225, p. 244-270, 2018.

SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020. Disponível em: <<https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>.

Acesso em: 08/09/2024.

SBD. Diretriz SBD 2024. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2024. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/>>. Acesso em: 08/09/2024.

SHECAIRA, T.P.; *et al.* O Uso De Animais Na Pesquisa Científica: Um Olhar Para A Ética. **Colloquium: health and education**. 2021. p. e014-e014.

SYAAD, K. M. AL.; *et al.* Effect of Graviola (*Annona Muricata*) and Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe) on Diabetes Mellitus Induced in Male Wistar Albino Rats. **Folia Biologica (Praha)**, v. 65, e.5-6, p.275-284, 2019.

VALDEZ, M.; *et al.* Antihyperglycemic Effects of *Annona cherimola* Miller and the Flavonoid Rutin in Combination with Oral Antidiabetic Drugs on Streptozocin-Induced Diabetic Mice. **Pharmaceuticals**, v. 16, e. 1, 2023.

WEN, W.; LIN, Y.; TI, Z. Antidiabetic, Antihyperlipidemic, Antioxidant, Anti-inflammatory Activities of Ethanolic Seed Extract of *Annona reticulata* L. in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. **Frontiers in Endocrinology**, v.10, 2019.

ZEYFANG, A.; WERNECKE, J.; BAHRMANN, A. Diabetes mellitus at an elderly age. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 129, e. S 01, p. S20-S26, 2021.