



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ISIS DE OLIVEIRA KOSMISCKY

**AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE E TOXICIDADE AGUDA DE
Croton cajucara Benth.**

BELÉM – PA

2025

ISIS DE OLIVEIRA KOSMISCKY

**AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE E TOXICIDADE AGUDA DE
Croton cajucara Benth.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Pará, como requisito final para obtenção do grau de mestre. Área de concentração: Desenvolvimento e avaliação de medicamentos naturais e sintéticos.

Orientador(a): Prof^ª, Dr^ª. Maria Fâni Dolabela

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Vanessa Jóia de Mello

BELÉM – PA

2025

ISIS DE OLIVEIRA KOSMISCKY

**AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE E TOXICIDADE AGUDA DE
Croton cajucara Benth.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Pará, como requisito final para obtenção do grau de mestre. Área de concentração: Desenvolvimento e avaliação de medicamentos naturais e sintéticos.

Orientador(a): Prof^a, Dr^a. Maria Fâni Dolabela
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Vanessa Jóia de Mello

Aprovado em: 28 de abril de 2025

BELÉM – PA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

K86a Kosmiscky, Isis de Oliveira.
AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE E
TOXICIDADE AGUDA DE Croton cajucara Benth. / Isis de
Oliveira Kosmiscky, . — 2019.
70 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Maria Fâni Dolabela
Coorientação: Prof^a. Dra. Vanessa Jóia de Mello
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação
em Assistência Farmacêutica , Belém, 2019.

1. Croton cajucara; diabetes mellitus; flavonoides;
toxicidade; glicemia.. I. Título.

CDD 615.4

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Edilene e Isac, que sempre
deram tudo de si para que nunca me
faltasse nada.

AGRADECIMENTOS

Quando penso no que sou grata, penso em todas as oportunidades que surgiram em meu caminho, nos momentos bons e até mesmo os ruins que me levaram a ser quem sou. Acima de tudo, penso em todas as pessoas que participaram e contribuíram para minha formação tanto acadêmica quanto pessoal.

Aos meus pais, Edilene e Isac. Para além de todos os valores, ambos me ensinaram a lição que norteia minha vida: Ninguém pode tirar de mim o meu conhecimento. Com essa grandiosa lição, eu luto para conseguir vencer através da minha profissão, da minha profissionalização. Eles nunca me deixaram cair, e sei que nunca irão. Amo vocês demais, obrigada por todo cuidado, por todo o amor e por sempre acreditarem nos meus sonhos.

Aos meus animais de estimação Apollo (*in memoriam*), Juma Marruá (Juju), Marie, Tsunami (Tissú) e Zuko. A companhia deles, inclusive nos momentos da construção desta dissertação, foram reconfortantes. São meus tesouros, fontes de alegria simplesmente por existirem.

Aos meus amigos Jupiter, Leonan e Rômulo Felipe. Vocês estiveram comigo antes mesmo de eu pensar em me tornar farmacêutica, quando eu era praticamente uma criança, uma menina com muitos sonhos. Agradeço por todas as conversas, os momentos incríveis e o apoio nos momentos ruins. Estarei aqui por vocês do mesmo modo que vocês sempre estiveram por mim. Amo vocês.

Aos meus amigos Bernardo, Elias, Evelyn, Kamille, Solaris e Yorran. A amizade de vocês veio como um presente pra mim, e sou muito grata por todo o companheirismo, todo o carinho e confiança que construímos.

À minha amiga Jennifer, por sempre estar por perto quando eu mais preciso, por ser uma amiga capaz de tudo para ajudar os dela. Eu tenho a plena certeza que posso contar com você, sempre. Saiba que é recíproco.

Aos meus amigos Bruno Campos e Cristian Kallahan, por terem visto uma pesquisadora por baixo de muitas camadas de insegurança. Sei que posso me tornar a melhor versão de mim mesma, porque eles souberam antes de mim, e não pouparam esforços para me mostrar. Essa vitória é um pouco de vocês também.

Às minhas amigas Ana Paula, Camilla, Eloise e Marta. Passamos por muitos desafios, que resultaram na construção desse grande vínculo que pretendo levar pro resto da vida. Agradeço por toda a ajuda dentro e fora do âmbito acadêmico, mas agradeço ainda mais pela amizade de vocês. Contem comigo sempre.

Aos meus amigos de laboratório, Gleison e Renilson. Em momentos em que a preocupação se sobrepunha a racionalidade, vocês me tranquilizaram e me lembraram que pra tudo tem um jeito. A pós-graduação pode ser solitária em alguns casos, mas não foi o meu, pois sempre pude contar com vocês.

Aos parceiros de bancada, Allane, Déborah e Eduardo, por todo o apoio durante os experimentos. A ajuda de vocês foi essencial para a realização de etapas

desse trabalho, assim como a companhia de vocês foi importante para que os experimentos se tornassem mais tranquilos.

À minha orientadora, Dr^a. Maria Fâni Dolabela. Em um momento de muitas incertezas, ela me estendeu a mão e me deu a chance de crescer enquanto pesquisadora. Me desafiou, acreditando que eu seria capaz de lidar, me aconselhou e me apresentou novas perspectivas, não somente no âmbito acadêmico. Maria Fâni Dolabela é uma pesquisadora e orientadora incrível, mas devo acrescentar que também é uma ótima pessoa, uma amiga maravilhosa. Obrigada por todos esses anos de orientação, de confiança e amizade.

À minha coorientadora, Dr^a. Vanessa Jóia de Mello. Em um momento de novos desafios, sua presença, seu conhecimento e sobretudo, sua energia brilhante foram essenciais para que eu descobrisse novos interesses na pesquisa. Obrigada pela orientação e gentileza, sempre.

À Dr^a. Luanna de Melo Pereira Fernandes (LANEFC – UEPA). Sua colaboração foi essencial para o desenvolvimento deste projeto, assim como sua disponibilidade, atenção e paciência. Uma professora e pesquisadora brilhante, você é inspiradora.

Aos colaboradores que tornaram a realização deste projeto possível. À Dr^a. Consuelo Yumiko Yoshioka e Silva (LABCROL – UFPA) e Dr. Sandro Percário (LAPEO – UFPA), meus profundos agradecimentos pela parceria.

Ao Laboratório de Farmacologia e Doenças Negligenciadas, da Universidade Federal do Pará. Para além de um local de trabalho, este espaço se tornou minha segunda casa, onde fui muito bem acolhida, ainda na graduação.

À CAPES, pelo financiamento que possibilitou o desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade de mestrado.

A todos, meus sinceros agradecimentos.

EPÍGRAFE

*Nascido para ser uma criança de quinta-feira
A partir de agora, é um novo início
Para alinhar meus passos
Com os dias que me esperam, eu vou!*

Thursday's Child Has Far To Go – TOMORROW X TOGETHER

KOSMISCKY, I.O. **AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE E TOXICIDADE AGUDA DE *Croton cajucara* Benth.** 2025. 67p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, 2025.

RESUMO

A incidência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) vem aumentando anualmente e o tratamento apresenta limitações, sendo importante a busca de alternativas terapêuticas. A *Croton cajucara* Benth. é utilizada para o tratamento do DM2, no entanto, estudos relatam sua hepatotoxicidade. O objetivo do presente estudo é avaliar a capacidade de redução da tolerância à glicose pelo *C. cajucara*, bem como sua toxicidade oral aguda. O extrato etanólico de *C. cajucara* (EECc) foi obtido por maceração, sendo caracterizado por métodos cromatográficos (Cromatografia em Camada Delgada - CCD, Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Detector de Arranjo de Diodos - CLAE-DAD) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Na toxicidade oral aguda foram realizadas as seguintes avaliações: *screening* hipocrático, ganho ponderal, consumo de água e ração, análises bioquímicas. No teste de tolerância oral à glicose (TOTG), houve a indução da hiperglicemia com aloxano. Após 4 dias realizou-se o tratamento com EECc, controle hipoglicemiante (glibenclamida, 5mg/kg) e água, sendo avaliada em diferentes tempos a taxa glicêmica. Estudos fitoquímicos de EECc sugerem a presença de ácido gálico, epicatequinas, canferol, flavonoides e terpenos. Na toxicidade oral observou-se alteração nas fezes, consumo de água, onde inicialmente houve menor ganho de peso no grupo tratado com EECc, porém o peso final do grupo controle e tratado foram semelhantes. Nos testes de prova hepática, realizados 14 dias após o tratamento, houve discreta elevação TGO, TGP e fosfatase alcalina para o grupo tratado com EECc, enquanto nos testes de função renal, a ureia estava elevada e a creatinina reduzida. O TOTG demonstrou ação do EECc (150mg/kg) similar a glibenclamida, sugerindo possível atividade hipoglicemiante. Em síntese, a *C. cajucara* se mostra bastante promissora para a regulação glicêmica em casos de DM, no entanto, os estudos de toxicidade sugerem um possível efeito hepatotóxico reversível, ou elevação do catabolismo, ou desidratação.

Palavras-chave: *Croton cajucara*; diabetes mellitus; flavonoides; toxicidade; glicemia.

ABSTRACT

The incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been increasing annually, and treatment options have limitations, making the search for therapeutic alternatives important. *Croton cajucara* Benth. is used for the treatment of T2DM; however, studies report its hepatotoxicity. The objective of this study is to evaluate the ability of *C. cajucara* to reduce glucose tolerance, as well as its acute oral toxicity. The ethanolic extract of *C. cajucara* (EECc) was obtained by maceration and characterized using chromatographic methods (Thin-Layer Chromatography - TLC, High-Performance Liquid Chromatography coupled with Diode Array Detector - HPLC-DAD) and Nuclear Magnetic Resonance (NMR). In the acute oral toxicity assessment, the following evaluations were performed: hypocritical screening, body weight gain, water and feed intake, and biochemical analyses. In the oral glucose tolerance test (OGTT), hyperglycemia was induced with alloxan. After 4 days, treatment was administered with EECc, a hypoglycemic control (glibenclamide, 5 mg/kg), and water, with blood glucose levels evaluated at different time points. Phytochemical studies of EECc suggest the presence of gallic acid, epicatechins, kaempferol, flavonoids, and terpenes. In the oral toxicity assessment, changes in feces and water intake were observed, with an initial lower weight gain in the EECc-treated group, though the final weight of the control and treated groups was similar. In liver function tests, conducted 14 days after treatment, there was a slight increase in AST, ALT, and alkaline phosphatase in the EECc-treated group, while in kidney function tests, urea was elevated and creatinine reduced. The OGTT demonstrated that EECc (150 mg/kg) had an effect similar to glibenclamide, suggesting a possible hypoglycemic activity. In summary, *C. cajucara* appears highly promising for glycemic regulation in cases of DM; however, toxicity studies suggest a possible reversible hepatotoxic effect, increased catabolism, or dehydration.

Keywords: *Croton cajucara*; Diabetes Mellitus; flavonoids; hepatotoxicity; toxicity; blood glucose.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mecanismo de produção de insulina	18
Figura 2. Mecanismo de liberação de insulina	19
Figura 3. Fármacos utilizados no tratamento do DM2	23
Figura 4. <i>Croton cajucara</i> Benth	24
Figura 5. Substâncias isoladas de <i>C. cajucara</i>	26
Figura 6. Flavonoides isolados de <i>C. cajucara</i>	27
Figura 7. Esteroides isolados de <i>C. cajucara</i>	27
Figura 8. Delineamento experimental do ensaio de toxicidade aguda	37
Figura 9. Delineamento experimental do ensaio de tolerância oral à glicose	38
Figura 10. Estrutura química de flavonoides com bandas de absorção em UV	39
Figura 11. Cromatograma e espectro em UV do EECc	40
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H em 400 MHz	42
Figura 13. Acompanhamento de peso das fêmeas (A) e machos (B) do grupo controle em 24, 48, 72 horas, no 7º e 14º dia	46
Figura 14. Acompanhamento de peso das fêmeas (A) e machos (B) do grupo tratado com EECc em 24, 48, 72 horas, no 7º e 14º dia	46
Figura 15. Comparação de pesos entre machos e fêmeas do grupo tratado com EECc em 24, 48, 72 horas, no 7º e 14º dia	47
Figura 16. Quantificação das provas hepáticas	48
Figura 14. Quantificação de HDL, LDL e Colesterol total	50
Figura 18. Quantificação das provas renais	51
Figura 19. Figura 19. Curva glicêmica dos animais hiperglicêmicos previamente tratados com glibenclamida (5 mg/kg) e EECc (150mg/kg)	53

LISTA DE ABREVIATURAS

•OH: Radical Hidroxila

AAA: Ácido Acetilaleuritólico

Acetil-CoA: Acetil-coenzima A

Akt/PKB: Proteína Quinase B

ALP: Fosfatase Alcalina

ALT: Alanina aminotransferase

AM: Amazonas

AMPK: Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato

AST: Aspartato Aminotransferase

ATP: Adenosina Trifosfato

CBM-20A: Interface de Comunicação Controladora do Sistema Cromatográfico

CCD: Cromatografia em Camada Delgada

CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CLAE-DAD: Cromatografia de Alta Eficiência Acoplada a Arranjo de Diodos

DAD: Detector de Arranjo de Fotodiodos

DCTN: Desidrocrotonina

DGU-20A: Degaseificador de Membrana

DL₅₀: Dose Letal 50

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DPPH: 2,2-difenil-1-picrilhidrazil

EECc: Extrato Etanólico das cascas de *C. cajúcara*

EROs: Espécies Reativas de Oxigênio

FA: Fosfatase Alcalina

G-6-P: Glicose-6-fosfato

GC/MS: Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas

GLUT2: Transportador de Glicose 2

GLUT4: Transportador de Glicose 4

GLUT'S: Transportadores de Glicose

GPx: Glutathione Peroxidase

H₂O₂: Peróxido de Hidrogênio

HDL: Lipoproteína de Alta Densidade

HL60: Células Promielocíticas Leucêmicas

HPLC-DAD: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Arranjos de Diodos

Hz: Hertz

IFG: Glicemia de Jejum Prejudicada

IGT: Tolerância Diminuída à Glicose

IL6: Interleucina-6

J: Constante de Acoplamento

LC-MS: Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas

LDH: Lactato desidrogenase

LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade

MAPK: Proteína quinase ativada por Mitógeno

MHz: Megahertz

MMPs: Metaloproteinase

NO: Óxido Nítrico

O₂⁻: Superóxido

OECD: Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinase

PICs: Práticas Integrativas e Complementares em Saúde

PKC: Proteína Quinase C

PPM: Partes por Milhão

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

RN: Resoluções Normativas

SisGen: Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado

SOD: Superóxido Dismutase

TBARS: Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbirúico

t-DCTN: trans-Desidrocrotonina

TGO: Transaminase Glutâmico Oxalecética

TGP: Transaminase Glutâmico Pirúvica

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa

TOTG: tolerância oral à glicose

TR: Tempo de Retenção

VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

1 INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é uma doença sistêmica crônica, caracterizada pela deficiência do pâncreas em produzir insulina, ou disfunção do organismo em utilizar a insulina produzida, podendo ser classificada como tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2) ou gestacional (Bertonhi e Dias, 2018). Sendo uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo, com aumento drástico nos últimos 30 anos, é responsável por cerca de 1,5 milhão de mortes todos os anos, representando um grave problema de saúde pública (WHO, 2025).

O DM2 pode predispor o desenvolvimento de outras comorbidades como doença renal crônica, distúrbios renais, cardíacos e neuropatias (Brasil, 2022), sendo importante tanto o tratamento não farmacológico quanto o farmacológico, com hipoglicemiantes (glibenclamida e glicazida) e antihiperglicemiantes (metformina). Estes tratamentos medicamentosos são de baixo custo e acessibilidade (Carvalho et al., 2021), eficazes, porém apresentam alguns problemas e limitações. O primeiro problema é a não adesão ao tratamento devido aos inúmeros eventos adversos (Ladeia, 2013). Com a progressão da doença, a monoterapia se torna ineficaz, sendo necessário associar fármacos, levando ao aumento de risco de eventos adversos, como o risco de hipoglicemia (Araújo, Britto e Cruz, 2000). O maior problema do tratamento farmacoterapêutico do DM2 é o foco na redução da glicemia sanguínea e fatores importantes como o excesso de peso, a inflamação e estresse oxidativo envolvidos na patogênese não são considerados e tratados (Brunton, 2009; Wronka et al., 2022). Diante do exposto, a busca de alternativas terapêuticas com menos eventos adversos é essencial, bem como que possa interferir nos processos relacionados à patogênese da doença.

Em comunidades tradicionais, o tratamento do diabetes é realizado com utilização de plantas, sendo uma planta muito importante o *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae), cujas folhas e cascas do caule são utilizadas na medicina tradicional amazônica, no tratamento do diabetes (Maciel et al., 2000). Entretanto, estudos sugerem que esta espécie pode levar a danos hepáticos (Soares, 2004; Veiga Jr, Pinto & Maciel, 2005). No entanto, torna-se importante investigar se outros fatores de riscos podem estar associados a hepatotoxicidade, como por exemplo a síndrome metabólica. Vários mecanismos podem estar interligados entre a síndrome

metabólica, função hepática comprometida, e os efeitos hepatotóxicos potenciais de medicamentos antidiabéticos, entretanto, o tema ainda é pouco estudado.

Diante disso, surgem alguns questionamentos sobre o uso do *C. cajucara* ser o responsável pela hepatotoxicidade, independente da condição clínica do paciente. A hepatotoxicidade ocorre apenas em doses elevadas de forma aguda, ou há necessidade do uso continuado? Em doses terapêuticas para o tratamento do diabetes, ocorre hepatotoxicidade? Todos estes questionamentos motivaram a realização do presente trabalho e a importância medicinal desta espécie é a principal justificativa para a realização deste estudo.

As hipóteses do presente estudo são:

H1: A toxicidade hepática ocorre apenas em animais tratados com doses elevadas de forma aguda, sendo reversível;

H2: Outros tipos de efeitos tóxicos podem ocorrer no tratamento agudo se for utilizada em dose elevada;

H3: Na dose de 150 mg/kg, o EECc é capaz de reduzir os níveis glicêmicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 *Diabetes mellitus*

No *diabetes mellitus* ocorre um amplo comprometimento metabólico, sendo a DM1 relacionada a forma autoimune, caracterizada pela destruição progressiva e irreversível das células β -pancreáticas, enquanto o tipo 2 (DM2) é caracterizado como a forma de resistência à insulina e/ou falha na produção da mesma pelo pâncreas (Hernando, 2011; Chiang et al., 2014; Oliveira et al., 2023). Ainda se tem a diabetes gestacional, onde a glicemia sanguínea se eleva e aumenta tanto o risco de complicações durante a gravidez como pré-eclâmpsia e parto prematuro, também o risco de a gestante desenvolver DM2 no futuro (Bellamy et al., 2009; Ye et al., 2022). O pré-diabetes é uma condição intermediária entre o metabolismo normal da glicose e o diabetes tipo 2, em que a tolerância diminuída à glicose (IGT) e a glicemia de jejum prejudicada (IFG) são condições intermediárias na transição entre a normalidade e o diabetes (Alves et al., 2016; Lin et al., 2007;).

O número de pessoas com DM vem aumentando, sendo que 108 milhões com a doença em 1980 e 422 milhões em 2014. Ressalta-se que mais de 95% das pessoas com diabetes têm o tipo 2 da doença, que até recentemente era observado majoritariamente em adultos, mas agora também ocorre cada vez mais frequentemente em crianças (WHO, 2024). Em 2018, foram notificados cerca de 15,8 milhões de casos de DM em todo o Brasil. Em 2023, o número de pessoas com diabetes nas capitais do país ultrapassou 3,5 milhões de casos, sendo a causa principal de cerca de 78.258 mil óbitos. Dentre as capitais, São Paulo (12,1%), Brasília (12,1%) e Porto Alegre (12%) detém número elevado de casos de diabetes, tendo elevado em comparação ao ano de 2006 (Vigitel, 2023).

Os hábitos alimentares inadequados associados ao sedentarismo contribuem para a obesidade, elevando o risco de DM2. Ainda, fatores genéticos podem estar relacionados ao surgimento da doença (DeFronzo, 2015). O desenvolvimento da DM2 está associado a resistência periférica dos tecidos a esse hormônio e posterior redução da secreção de insulina decorrente do mau funcionamento das células β -pancreáticas após esforço compensatório no quadro de resistência (Oliveira, 2023).

O mecanismo de produção de insulina é regulado a partir das células β -pancreáticas, localizadas nas ilhotas de Langerhans (Figura 1), onde há a produção

da pró-insulina, a substância precursora da insulina, que passa por processos de mudança conformacional mediada por proteínas do retículo endoplasmático, e clivagem em insulina posteriormente. A liberação da insulina ocorre, principalmente, através de estímulo ocasionado por elevadas concentrações de glicose ou indução por aminoácidos, ácidos graxos ou hormônios, que ocasiona o fechamento de canais de potássio e abertura de canais de cálcio e permitem a exocitose da insulina (Lopes, 2012) (Figura 2).

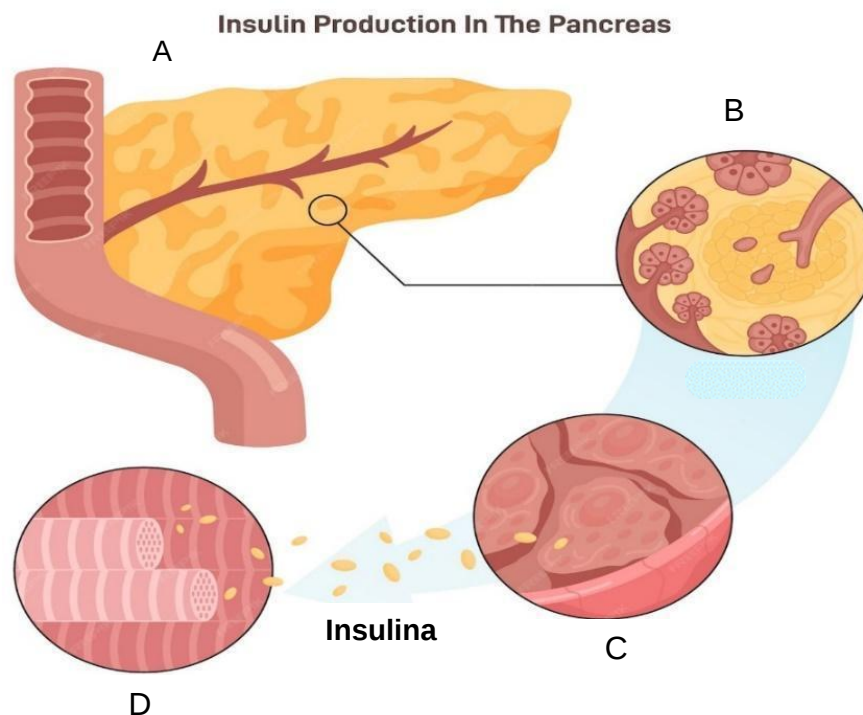


Figura 1. Mecanismo de produção de insulina

Legenda: A: Pâncreas; B: Ilhotas de Langerhans; C: Liberação da insulina pelas células β -pancreáticas; D: Ligação da insulina ao GLUT4, no tecido muscular esquelético.

Fonte: Adaptado de Freepik, 2023

O mecanismo de liberação da insulina é mediado, inicialmente, pela ligação da glicose aos Transportadores de Glicose 2 (GLUT-2), responsáveis pela entrada da glicose no meio intracelular. Deste ponto, a glicose é fosforilada a glicose-6-fosfato (G-6-P) pela ação das enzimas hexoquinase I e IV, que sofre glicólise originando o piruvato que é convertido em acetil-coenzima A (acetil-CoA), dando início ao ciclo de Krebs. O ATP gerado do metabolismo da glicose será responsável pelo fechamento dos canais de K^+ ao mesmo tempo que será responsável pela despolarização dos canais de Ca^{2+} sensíveis a voltagem, resultando no influxo de Ca^{2+} dos canais

presentes nas ilhotas pancreáticas, desencadeando a exocitose da insulina (Haber et al., 2001; Seino & Miki, 2023) (Figura 2).

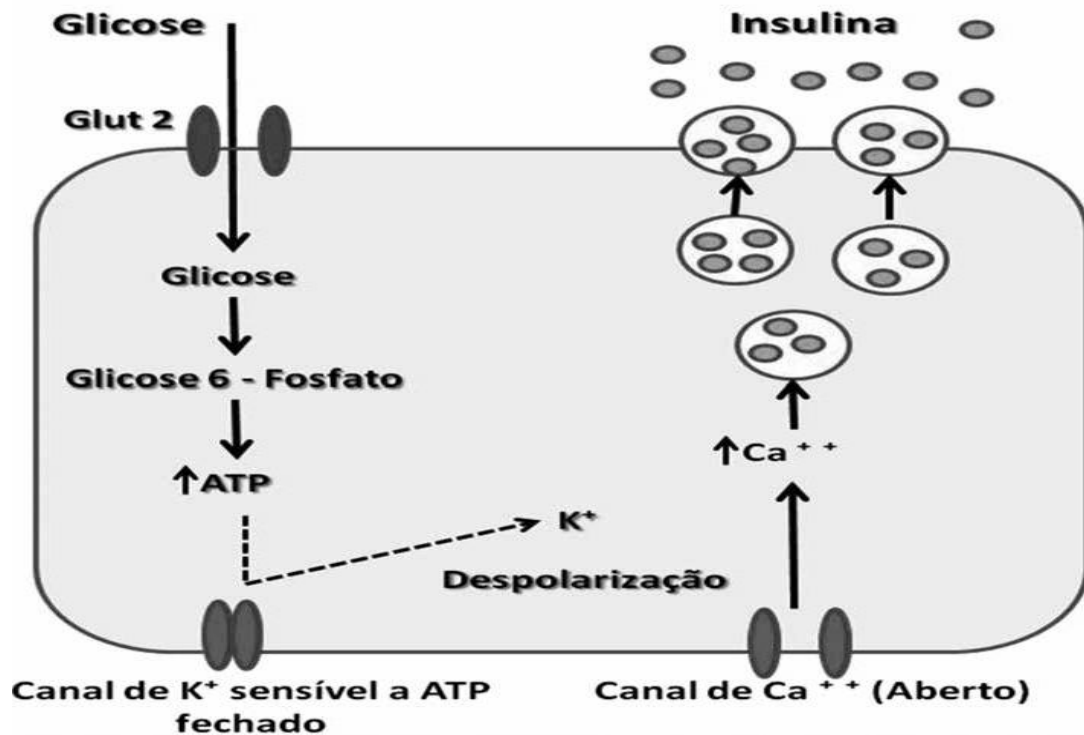


Figura 2. Exocitose da insulina
Fonte: Adaptado de Guyton.; Hall, 2011.

A causa da resistência à insulina não é completamente esclarecida, todavia, estudos mostraram alterações moleculares na via de sinalização da insulina e no próprio receptor da insulina (Saini, 2010). Relacionadas ao receptor já foram descritas as seguintes alterações: redução da expressão do receptor (Saini, 2010), defeitos na autofosforilação do receptor (Ferreira et al., 2011), glicosilação anormal do receptor devido ao estresse oxidativo (Reis et al, 2008; Soares et al, 2022), interferência por inflamação e lipotoxicidade (Souza, 2018) e mutação no gene do receptor da insulina (Giannella Neto, 1998).

Algumas vezes, o receptor da insulina está funcionando perfeitamente, mesmo assim ocorre resistência à insulina, sendo descritos como alterações pós-receptores e podem estar relacionadas: substrato do receptor da insulina tipo 1 e tipo 2 (IRS-1/IRS-2) mal fosforilados (Copps e White, 2012), que são proteínas adaptadoras que se ligam ao receptor de insulina quando a insulina está ligada, sendo responsáveis pela ativação de outras proteínas, como a Fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que por

sua vez ativam outras vias de sinalização da insulina, como a via Proteína quinase ativada por Mitógeno (MAPK) (Myers et al., 1994; Mardilovich, Pankratz e Shaw, 2009; Kearney et al., 2021). Outro problema pode estar relacionado a alterações na via PI3K, proteína quinase B (Akt/PKB) que é estimulada pela insulina e está envolvida na sinalização da insulina (Tremblay et al., 2001). Outros problemas já descritos que podem levar a resistência à insulina são: inibição da translocação do GLUT-4 (Gerwen, Shun-Shion & Fazakerley, 2023), disfunção mitocondrial levando a redução do metabolismo da glicose (Kim, Wei e Sowers, 2008; Sergi et al., 2019) e estresse oxidativo (Evans et al., 2003; Hurrell & Hsu, 2017).

Durante a resistência insulínica, as células β -pancreáticas iniciam um processo de compensação, onde ocorre produção de insulina a partir do aumento da massa celular. Este processo vai gradativamente forçando e lesionando as células β -pancreáticas a fim de manter essa compensação, resultando em déficit de insulina dentro do quadro de resistência, e consequentemente, hiperglicemia no estado pós-prandial e em jejum, direcionando o diagnóstico de DM2 (Defronzo, 2015; Oliveira, 2023). Além do acometimento das células β -pancreáticas devido ao mecanismo compensatório, a resistência insulínica está relacionada com diversos processos metabólicos que promovem o aumento do risco para complicações cardiovasculares e lipídicas (McLellan et al., 2007)

Pacientes DM2 tratados com hipoglicemiantes ou anti-hiperglicemiantes podem apresentar de forma aguda quadros de hipoglicemia, que pode estar relacionado a jejuns prolongados e a metformina inibe a gliconeogênese, levando a hipoglicemia (Akram, 2021; Hundal et al., 2000). Ainda, excesso de exercícios físicos associados a uma dieta inadequada podem levar a hipoglicemia (Jung et al., 2021) e associações de medicamentos com atividade hipoglicemiantes (Salvo et al., 2016). O relato de quadro de hipoglicemia deve-se investigar e tratar, assegurando a qualidade de vida do paciente e prevenindo acometimentos graves e irreversíveis (Castro et al., 2021). Eventos de hiperglicemia podem estar relacionados com processos inflamatórios, estresse oxidativo e a falência das ilhotas pancreáticas (Eller-Vainicher et al., 2020, Galicia-Gracia et al., 2020).

Além de quadros hiperglicemia e hipoglicemia, o paciente com DM pode apresentar várias complicações, dentre estas destaca-se a retinopatia, que é o problema de maior prevalência. As retinopatias ocorrem devido ao acúmulo de sorbitol que está diretamente relacionado aos quadros de diabetes mal controlada. O acúmulo

de sorbitol contribui indiretamente para a ativação da proteína quinase C (PKC), que diminui o óxido nítrico (NO) ocasionando vasoconstrição, ainda leva ao aumento de fatores inflamatórios e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), estimula a produção de matriz extracelular e maior permeabilidade vascular (Brownlee, 2005; Nishikawa, 2000). As alterações nestas vias de sinalização contribuem para retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética (Rask-Madsen & King, 2013). De fato, sem insulina suficiente para capturar a glicose em excesso, haverá processo inflamatório capaz de causar danos vasculares permanentes na retina (Pereira et al., 2020) e outros órgãos.

O acúmulo de sorbitol e frutose nos vasos sanguíneos causam hipóxia tecidual associada à deficiência da autorregulação dos vasos sanguíneos, causando comprometimento da integridade dos nervos. Vários processos regulatórios intracelulares sofrem alterações que interferem diretamente na atividade da bomba de sódio e potássio, promovendo aumento da concentração de sódio intracelular e consequentemente, gerando estresse oxidativo (Gagliardi, 2003; Nascimento, Pupe & Cavalcante, 2016).

O excesso de glicose no organismo também é capaz de comprometer a cicatrização de ferimentos (Bertonhi e Dias, 2018), havendo um comprometimento da fase de cicatrização inicial (fase inflamatória), alternado a resposta imune, prolongando o processo inflamatório e elevação de citocinas pró-inflamatória como IL-6 (Interleucina 6) e TNF- α (Fator de Necrose Tumoral- α) (Lee et al., 2019; Xu, Zhang e Graves, 2013). Também ocorrem alterações da fase proliferativa, tendo sido descritas reduções: na proliferação de fibroblastos e queratinócito, produção de colágeno tipo I, angiogênese devido à redução de VEGF e alteração na matriz extracelular dificultando a adesão celular e remodelagem (Brem e Canic, 2007; Loughlin e Artlett, 2011; Huang e Kyriakides, 2020; Kamal et al., 2024). Por fim, ainda é alterada a fase de remodelação, havendo aumento de metaloproteinase (MMPs) que degradam o colágeno, o que dificulta o fechamento da ferida (Ayuk, Abrahamse e Houreld, 2016). A infecção destas feridas é uma das principais causas de amputação de membro inferior no diabético (Armstrong et al., 2023).

O tratamento do DM2 acaba se tornando oneroso, apesar dos medicamentos serem distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), pois envolve medidas não medicamentos tais como: melhorias na alimentação (terapia nutricional), controle do peso corporal, acompanhamento da saúde mental do paciente e atividades físicas

regulares. Desta forma, as condições socioeconômicas estão diretamente relacionadas com a deficiência na adesão ao tratamento não medicamentoso de pacientes diabéticos. Fatores como baixa escolaridade e baixa renda estão ligados com as dificuldades de manejo da doença, seja pela dificuldade de compreensão do esquema terapêutico ou as condições de manter uma dieta adequada, e também a disponibilidade de tempo para a prática de exercícios (Tavares, 2016; Salin, Souza & Serpa, 2021).

O tratamento do DM2 é pautado no monitoramento metabólico do paciente. Para que este controle seja alcançado, é necessário a adesão a uma dieta adequada, prática de exercícios e acompanhamento farmacoterapêutico (Bertonhi e Dias, 2018). A associação entre hábitos de vida saudáveis e farmacoterapia levam ao sucesso terapêutico, no entanto, estudo aponta que a convivência com a doença impacta na saúde mental, predispondo o surgimento de problemas psicossociais e afetando os níveis glicêmicos destes pacientes e adesão ao tratamento (Soares et al., 2022).

O estresse crônico relacionado à doença e a ansiedade levam ao aumento dos níveis de cortisol e adrenalina, que aumentam o nível de glicose sanguínea (Ingrosso, 2023). A depressão impacta diretamente na adesão ao tratamento (Gonzalez et al., 2008) e Burnout do diabetes leva a culpa, frustração, sobrecarga e redução da adesão (Kiriella et al., 2021; Kontoangelos et al., 2022), levando a um ciclo negativo entre o diabetes e os problemas de saúde mental.

O tratamento farmacológico do DM possui diversas alternativas, oferecendo opções isoladas ou associações, dependendo do caso. Para o tratamento de DM2, a metformina é o fármaco de primeira linha, inibindo a gliconeogênese hepática e captação de glicose pelo músculo esquelético a partir do estímulo da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) (Neto et al., 2015; Souza, Araujo & Oliveira, 2021). São mais de seis décadas de utilização da metformina, e o principal evento adverso relacionado a este fármaco é o aumento subclínico do ácido láctico e parece causar acidose láctica em casos de sobredosagem extrema. Sua utilização não é recomendada em pacientes com fatores de risco para acidose láctica, incluindo insuficiência hepática, insuficiência cardíaca e doença renal crônica (DRC) (Crowley et al., 2017). Em relação às reações adversas relacionadas a metformina, estima-se que até 25% dos pacientes desenvolvem diarreia e náusea, podendo estar relacionada à dose utilizada para o tratamento (Bonnet & Scheen, 2017).

A glibenclamida é um hipoglicemiante bastante utilizado em associação a metformina e atua estimulando a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas. O mecanismo de ação desse fármaco conta com o bloqueio dos canais de K^+ sensíveis a ATP. Quando este é inibido, há a despolarização de membrana celular e facilitação do influxo de cálcio para o interior da célula, e da insulina para o meio extracelular (Galende et al., 2006; Silva et al., 2009). A utilização desse fármaco pode causar hipoglicemia grave e, a longo prazo, provocar o esgotamento das células β -pancreáticas, de modo que a terapia insulínica venha a se tornar necessária (Matos & Branchtein, 2006; Sakaji, 2022).

Ainda existem outros fármacos que são utilizados no tratamento do DM2, todos apresentam vantagens e desvantagens (Figura 3), porém, muitos pacientes que utilizam estes fármacos podem não apresentar um controle glicêmico adequado, então práticas integrativas e complementares em saúde (PICs) podem contribuir para este tratamento.



Figura 3. Fármacos utilizados no tratamento do DM2
Fonte: Autora, 2025.

No SUS, ainda não há protocolos oficiais que substituam os tratamentos convencionais por plantas medicinais, nem protocolo que recomendem a associação das plantas hipoglicemiantes com os tratamentos convencionais. Entretanto, o SUS reconhece e apoia o uso de práticas integrativas e complementares (PICs), incluindo fitoterapia e as plantas medicinais. Provavelmente, o grande problema está na falta de estudos completos (pré-clínicos e clínicos) das plantas brasileiras que são

utilizadas pelas comunidades tradicionais com fins hipoglicemiantes, tornando-se urgente a realização destes estudos. Uma espécie muito importante é a *Croton cajucara*, conhecida como sacaca, sendo suas folhas e cascas do caule utilizadas na região amazônica para o tratamento de doenças hepáticas tais como icterícia e hepatite; renais; redução do colesterol sanguíneo; diarreia, dor de estômago, febre, malária; diabetes (Di Stasi et al., 1989; Martins, 1989; Di Stasi et al., 1994; Van Den Berg, 1993) e redução de peso (Maciel, 1997; Maciel et al., 1998).

2.2. *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae)

O *C. cajucara* é encontrado abundantemente nas regiões leste e central da região amazônica, em especial nos estados do Pará, Amapá e junto ao estuário do Rio Amazonas. A árvore possui de 6 a 10m com a casca pulverulenta, folhas simples, alternadas, lanceoladas e olentes, subcoriáceas e lisas na superfície superior. A inflorescência é em ramos terminais, apresentando de 7 flores femininas na base e 12 masculinas na porção mediana terminal e de coloração amarela. Os frutos são cápsulas globosas com uma semente preta em cada carpelo e a multiplicação é por sementes (Tieppo, 2007; Figura 4).



Figura 4. *Croton cajucara* Benth.
Fonte: Reflora, 2016.

Diferentes comunidades amazônicas que possuem estilo de vida de uso sustentável da biodiversidade, utilizam o *C. cajucara* com fins medicinais, sendo exemplos as Comunidades do Bom Suspiro e Vista Nova do município de Manicoré

(AM), em que o conhecimento tem sido repassado de geração em geração (Prestes et al., 2023). Certamente, o principal uso da *C. cajucara*, na forma de infusos e decoctos de suas folhas e casca do caule, é para o tratamento de diabetes, sendo ainda atribuídas propriedades anti-inflamatórias (Maciel, 2000; Assis et al., 2013; Salatino e Salatino, 2007).

O óleo essencial obtido das folhas de *C. cajucara* foi analisado por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC/MS), e os constituintes majoritários detectados foram: linalol, (E)-nerolidol e β -cariofileno (Figura 5). Ainda foram identificados 49 compostos, representando 89,6% do óleo (Lopes et al., 2000).

O fracionamento do extrato metanólico das cascas da espécie levou ao isolamento de ácidos carboxílicos lineares de 15 a 28 átomos de carbono, e do triterpeno ácido acetilaleurítico (AAA) (Figura 5.I; Barreto Júnior et al., 2005). Ainda foram isolados diterpenos clerodanos como: trans-desidrocrotonina (t-DCTN; Figura 5.D), cajucarinolida (Figura 5.E), isocajucarinolida (Figura 5.F), cis-cajucarina B (Figura 5.G), trans-cajucarina B (Figura 5.H), e o triterpeno ácido acetilaleurítico (Figura 5.I) (Maciel et al., 1998; Maciel et al., 2009).

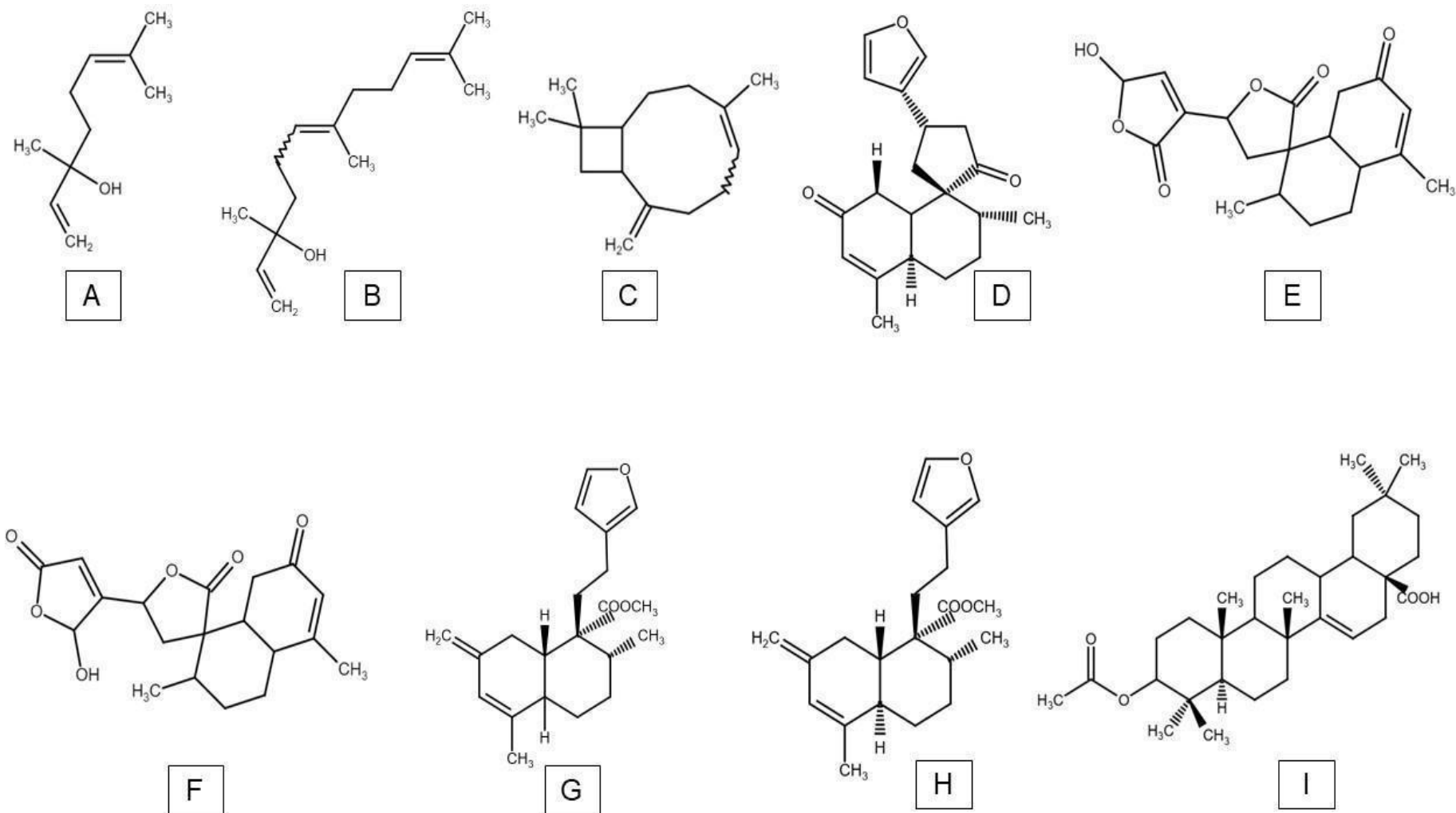


Figura 5. Substâncias isoladas de *C. cajupara*

Legenda: A: linalol; B: (E)-nerodiol; C: e β -cariofileno; D: trans-desidroctonina; E: cajucarionolina; F: isocajucarionolida; G: cis-cajucarina B; H: trans-cajucarina B; I: ácido acetilaleuritólico

Fonte: Autor.

Dos extratos hexânico e clorofórmico de folhas *C. cajucara*, com idade variando de 18 meses a 6 anos, foram isolados cajucarinolida (Figura 5; Ichihara et al., 1992), os flavonoides 3,7,4'-tri-O-metilcanferol (Figura 6.A) e 3,7-di-O-metilcanferol (Figura 6.B), canferol 3,4',7-trimetil éter e canferol 3,7-dimetil éter (Figura 5; Dreyer, 1978; Maciel et al., 2009; Valesi et al., 1972; Wollenweber e Yatskievych, 1985) e os esteroides β -sitosterol (Figura 7.A), estigmasterol (Figura 7.B) e sitosterol-3-O- β -glicosídeo (Figura 7.C; Sakakibara et al., 1983; Bilia et al., 1996; Maciel et al., 2000).

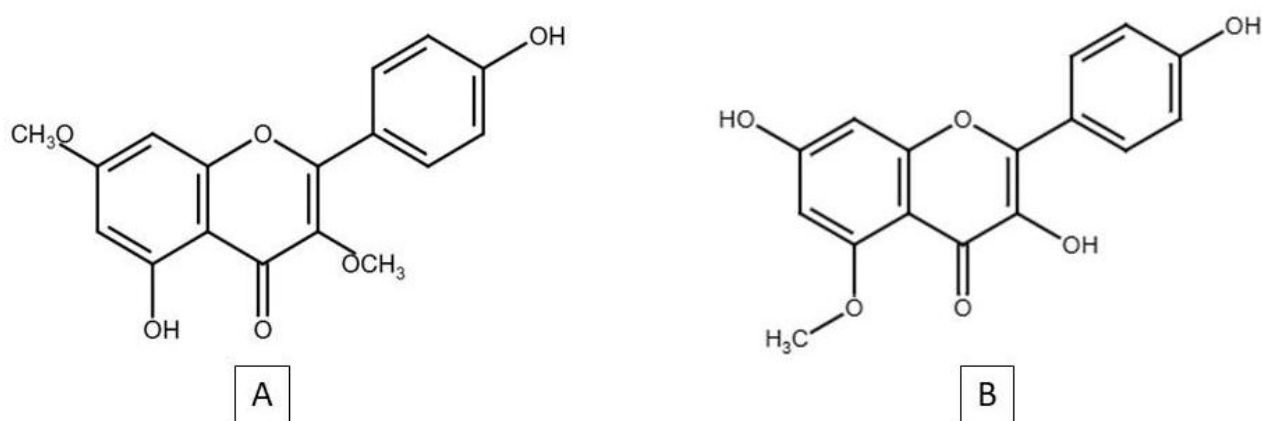


Figura 6. Flavanoides isolados de *C. cajucara*
 Legenda: A: 3,7,4'-tri-O-metilcanferol; B: 3,7-di-O-metilcanferol.
 Fonte: Autora, 2025.

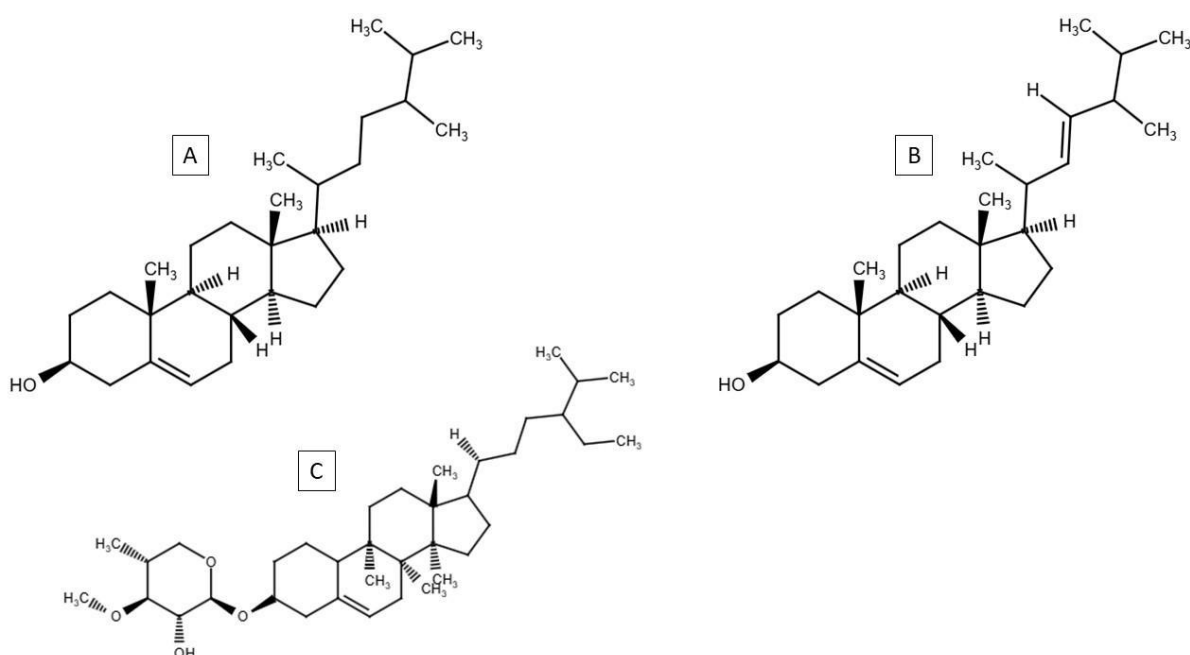


Figura 7. Esteróides isolados de *C. cajucara*
 Legenda: A: β -sisterol; B: estigmasterol; C: sitosterol-3-O- β -glicosídeo
 Fonte: Autora, 2025

O extrato aquoso das cascas de *C. cajucara* foi submetido a estudos *in vivo* para avaliar o efeito antidiabético, hepatotóxico e genotóxico, ainda foi avaliado os níveis plasmáticos de glicose, triglicerídeos, colesterol e transaminases no sangue. O tratamento com extrato foi capaz de reduzir significativamente os níveis de triglicerídeos, porém não modificou significativamente os níveis de glicose e colesterol nestes animais. Também, não houve elevação significativa das transaminases hepáticas no grupo controle tratado com extrato e nem efeito genotóxico. (Rodrigues et al., 2010).

Apesar do extrato aquoso das cascas de *C. cajucara* não ter apresentado potencial hipoglicêmico, o tratamento com desdroicronina (DCTN) promoveu hipoglicemia em ratos Wistar machos portadores de diabetes induzida por aloxano, sendo que o tratamento realizado de forma preventiva reduziu os níveis glicêmicos na dosagem de 50mg/kg de animal. A resposta foi tempo-dependente e não provocou hipoglicemia (Farias et al., 1997).

A ação hipoglicemiante da DCTN, nas doses de 25 e 50mg/kg, foi avaliada em modelo de diabetes experimental induzida em por estreptozotocina, sendo avaliado o efeito preventivo e o efeito terapêutico. Houve resposta significativa no tratamento preventivo e redução na glicemia de forma tempo dependente, sendo mais pronunciada na dose de 50mg/kg. O efeito hipoglicemiante da DCTN foi semelhante ao apresentado pelo controle positivo (aminoguanidina). O tratamento com a DCTN, na fase do diabetes estabelecido, promoveu uma redução significativa transitória da hiperglicemia 3h após a administração (Silva et al., 2001), sugerindo a possibilidade de ação no tratamento da hiperglicemia pós-prandial.

A atividade hipolipidêmica de *C. cajucara* está relacionada a DCTN, reduzindo os níveis séricos de triglicerídeos e colesterol. Resultados similares foram obtidos em outro estudo, onde se observou redução dos níveis de triglicerídeos e colesterol em animais com dieta rica em gordura, onde os animais tratados com t-DCTN tiveram um menor ganho de peso (Silva et al., 2001). Ainda, foi avaliado a atividade hipolipidêmica da DCTN utilizando ratos geneticamente modificados, que permitem simular dois tipos de hiperlipidemia da genética humana, não houve redução significativa no nível sérico lipídico. Então, o efeito hipolipidêmico deste composto pode ser útil para o tratamento de hiperlipidemia não genética (Bighetti et al., 2004). Em muitos casos, o paciente pode desenvolver uma série de síndromes metabólicas, estando estas associadas ao

excesso de lipídios. Logo, o uso de DCTN pode ocasionar um resultado clínico satisfatório (Costa et al., 2007).

Utilizando os modelos do edema de pata induzido pela carragenina e granuloma, avaliou-se o efeito anti-inflamatório da DCTN. A administração da DCTN antes da indução da inflamação, inibiu a formação de edema. No granuloma, durante 6 dias, os diferentes grupos de animais foram tratados oralmente e no 7º dia, os animais foram eutanasiados e os tecidos granulomatosos foram removidos e verificou-se a inibição da inflamação (Carvalho et al., 1996).

O efeito antinociceptivo DCTN foi avaliado utilizando os modelos de indução de contrações abdominais induzidas por ácido acético e por teste de termossensibilidade. A administração oral de DCTN inibiu o número de contrações musculares de maneira dose-dependente. No teste de termossensibilidade, o tempo de reação foi observado pela ação dos animais que lambem as patas traseiras e/ou fazem movimentos saltitantes, antes e depois da administração da DCTN não alterou de forma significativa (Carvalho et al., 1996). Sugerindo que o efeito nociceptivo é de origem periférica e não central.

Quanto aos efeitos antioxidantes, extratos de *C. cajucara* foram obtidos a partir de folhas, e investigados em diferentes modelos *in vivo*. Os extratos mostraram atividade inibitória de eliminação de radicais contra o radical estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH). Na concentração citosólica de ácido tiobarbúrico (TBARS), os valores não diferiram significativamente dos controles em ratos que receberam adicionalmente o extrato das folhas. A atividade hepática de superóxido dismutase (SOD) foi abolida pela administração do extrato da folha. O extrato aumentou as atividades da glutathione peroxidase (GPx) e catalase. Em síntese, o extrato de folhas de *C. cajucara* apresenta atividade eliminadora de radicais e reduz o estresse oxidativo induzido pelo paraquat (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridínio), sugerindo o uso benéfico como fonte potencial de agentes antioxidantes de origem natural (Tieppo et al., 2006).

Ainda foram observados efeitos cardiovasculares, *in vivo* e com órgão isolado da DCTN (10 e 15 mg/kg, i.v.), isto é, redução na pressão sanguínea e frequência cardíaca. Estudo demonstrou efeito vasorelaxante no segmento da artéria aorta isolada de ratos e efeito cronotrópico negativo no átrio direito. Os efeitos hipotensivos e bradicárdiacos da DCTN foram associados à liberação de óxido nítrico (Silva et al., 2005).

Em síntese, quando se trata do uso de *C. cajucara* para o tratamento da DM2, diferentes benefícios podem ser observados, pois muitas vezes a DM2 está associada a síndromes metabólicas (associação de obesidade, DM2, hipertensão, dislipidemias, insuficiência renal e cardíaca). Resultados de estudos anteriores demonstraram que a *C. cajucara* auxilia na perda de peso (Tieppo, 2006), interfere na dislipidemia (Silva et al., 2001; Bighetti et al., 2004), reduz o estresse oxidativo (Tieppo, 2006), o processo inflamatório (Carvalho et al., 1996) e a pressão arterial sistêmica (Silva et al., 2005). Entretanto, o risco do uso continuado da planta para tratar DM2, em especial o hepático, precisa ser melhor investigado.

Como o marcador farmacológico da espécie tem sido o DCTN, é importante verificar seu potencial citotóxico, que parece ser baixo para células fibrobláticas pulmonares de hamsters chineses (V79; CI_{50} = 240 μ M) (Souza-Brito et al., 1998). Quando o DCTN foi complexado a β -ciclodextrina, sendo controlado a sua liberação, as citotoxicidades para células V79 e cultura de hepatócitos reduziram (Freire et al., 2003).

O efeito hepatotóxico do extrato aquoso de *C. cajucara*, via oral e tratados por 14, 28 e 56 dias, em ratos (0,1 ml/100 g) foi avaliado. Alterações arquitetônicas significativas não foram observadas, nem alterações das veias centro-lobulares. Todavia, amplas áreas de degeneração e necrose zonal foram visíveis em 50% do grupo tratado por 28 dias, e em 90% do grupo tratado por 56 dias (Graum et al., 2008). A limitação deste estudo foi não ter estabelecido a dose administrada por peso. Em outro estudo, hepatócitos de ratos foram tratados com DCTN (8 μ M), comprovando danos causados nas células hepáticas após tratamento subcrônico da DCTN (Rodriguez; Haun, 1999).

Existem evidências que o uso das folhas ou cascas *C. cajucara* por tempo prolongado possam acarretar hepatite tóxica (Soares, 2004; Maciel et al., 2006), tendo sido observado este fato em pacientes de Belém e do Rio de Janeiro, onde os efeitos hepatotóxicos foram irreversíveis (Maciel et al., 2002; Soares, 2004; Veiga Jr. et al., 2005). Entretanto, hepatites agudas e crônicas fulminantes foram notificadas em diferentes regiões do Brasil em pacientes que utilizaram a espécie para controles de peso e colesterol (Maciel et al., 2002; Maciel et al., 2006).

A maioria de casos de danos hepáticos no Pará estão relacionados ao uso prolongado de infuso das folhas, com o objetivo de emagrecimento, apesar do uso tradicional regional não relatar este tipo de problema (Maciel et al., 2002; Veiga Jr. et

al., 2005; Maciel et al., 2006). Um estudo realizado em pacientes da região Amazônica avaliou a toxicidade de *C. cajucara* durante 36 meses, sendo registrados 25 casos de hepatotoxicidade atribuídos ao tratamento. Destes casos, 21 pessoas desenvolveram hepatite aguda, 3 pessoas desenvolveram hepatite crônica e 1 hepatite fulminante (Soares, 2004). Entretanto, este evento pode ser dose dependente, isto é, estar presente apenas em doses mais elevadas.

Os camundongos foram tratados com DCTN (555 mg/kg/VO) e observados por 72h, e nenhum sintoma que justificasse a ação tóxica ao nível do sistema nervoso central foi observado. Ainda foi avaliada toxicidade aguda da DCTN por via oral (125, 250, 500, 750 e 1000 mg/kg) e intraperitoneal (31, 25, 62,5; 125, 250 e 500mg/kg), com monitoramento do número de sobreviventes durante 14 dias. Por via oral, houve menor toxicidade (DL_{50} = 876 mg/kg) em relação a intraperitoneal (DL_{50} = 47,2 mg/kg) (Souza-Brito et al., 1998).

A toxicidade oral subaguda da DCTN (50 e 100mg/kg) foi investigada em ratos Wistar adultos, por 35 dias. Foram observados aumento no peso do fígado de todos os animais tratados com 100mg/kg. Nesta mesma dose, houve redução nos níveis de fosfatase alcalina e colesterol e aumento na γ -glutamyl transpeptidase. As alterações histológicas ocasionadas pelo tratamento com DCTN foram: tumefação turva, degeneração microvascular e alterações nucleares (Rodríguez, Hiruma-Lima, Souza-Brito, 2004).

Outro estudo avaliou os possíveis efeitos mutagênicos e antimutagênicos em tratamentos usando extrato metanólico de *C. cajucara* em camundongos albinos suíços, examinando suas células do sangue periférico para micronúcleos. Nestes testes, o extrato foi administrado via oral aos ratos, por gavagem. Nenhuma das doses avaliadas neste estudo apresentou mutagenicidade, no entanto, a análise da antimutagenicidade revelou proteção contra o agente quimioterápico ciclofosfamida para as duas doses mais altas usadas (Santos et al., 2008).

Tendo em vista a importância farmacológica da espécie no tratamento de DM2 pela população amazônica, também os eventos tóxicos envolvidos na sua utilização, é necessário investigar o perfil de ação hipoglicemiante *C. cajucara* e seu perfil de toxicidade.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a toxicidade oral aguda e tolerância oral à glicose de extrato etanólico obtido das cascas do caule de *Croton cajucara* Benth.

3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o extrato etanólico obtido das cascas de *C. cajucara*;
- Avaliar os possíveis efeitos tóxicos letais e não letais da exposição aguda à *C. cajucara*;
- Avaliar a tolerância oral à glicose do EECc na dose de 150mg/kg, em animais com diabetes induzida por aloxano.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Equipamentos

- Aloxano (Sigma-Aldrich);
- Aparelho de Ressonância Magnética Nuclear modelo Ascend™ (Bruker, Rheinstetten, Alemanha);
- Banho-maria SOLAB Científica, modelo SL150;
- Balança analítica Bel Engineering M214Ai;
- Bomba de vácuo TECNAL TE-0581;
- Banho de Ultrassom - Tecnal Equipamentos para laboratório, modelo 2210 Branson;
- Coluna GEMINI C18 (150 x 4,60 mm; 5µm);
- Cromatógrafo acoplado a Detector de Arranjo de Diodos modelo Prominence LC-20A, acoplado a bomba de válvula quaternária (LC-20AT) e detector de arranjo de fotodiodos (DAD) (SPD-M20A), degaseificador de membrana (DGU-20A), autoinjeter de amostra (SIL-20A) e interface de comunicação (CBM-20A), todos da marca Shimadzu (Tokyo, Japão);
- Osmose reversa Tanlike TL-RO132;
- RMN Bruker;
- Estufa ventilada para secagem de material vegetal;
- Evaporador rotativo fisaton, modelo R 803, com banho-maria modelo 558.

4.1.2 Solventes e fármacos

- Etanol 96° (Santa Cruz);
- Metanol (CAQ);
- Metanol deuterado (Sigma-Aldrich);
- Cetamina 10% (Syntec);
- Xilazina 2% (Syntec).

4.1.3 Vidrarias e demais materiais

- Agulhas 0,45 x 13 mm (BD);

- Agulhas calibre 0,60 x 25 mm (BD);
- Balão de fundo redondo;
- Bastão de vidro;
- Béquer;
- Bisturi;
- Dessecador de vidro;
- Erlenmeyer;
- Espátula de metal;
- Lâminas silanizadas;
- Pinça;
- Pipetas de vidro graduadas;
- Pipeta Pasteur de vidro;
- Placa Petri;
- Micropipetas;
- Seringas (BD);
- Tubos de coleta com ativador de coágulo e gel separador (Laborimport);
- Tubos de coleta com EDTA (Laborimport).

4.1.4 Animais e aspectos éticos

Foram utilizados 44 ratos Wistar, com idade de 5 a 8 semanas (22 machos e 22 fêmeas adultos) dos 184 aprovados, adquiridos no biotério central do Instituto Evandro Chagas, Ananindeua, Pará. Os animais foram alojados no Biotério de Experimentação do Laboratório de Pesquisa em Estresse Oxidativos (LAPEO) do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal do Pará (UFPA), em gaiolas de polipropileno (30x20x13cm), com grade aramada em aço inoxidável, contendo cama em maravalha de Pinus, com no máximo 5 animais por gaiola, temperatura ambiente de $24\pm 2^{\circ}\text{C}$, ciclo claro/escuro de 12 horas (luzes de 7h às 19h), e acesso livre à ração e água. Antes de qualquer procedimento experimental, os animais foram aclimatados às condições de laboratório.

Os animais foram cuidados e manipulados obedecendo as normas técnicas preconizadas no Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), através das Resoluções Normativas (RN) nº

15 e nº 33.

O curso de Princípios Éticos e Manejo de Animais Em Pesquisa oferecido pelo Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP) foi realizado no primeiro semestre de 2023 (Anexo 1). O presente projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPA e aprovado em dezembro de 2023 (Anexo 2).

4.1.5. Obtenção do material vegetal

As cascas de *C. cajucara* foram coletadas no município do Acará, no estado do Pará (2°01'01.2"S 48°19'07.8"W). A planta foi registrada no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), sob o código de cadastro **A456C5D**.

4.2 Métodos

4.2.1 Estudos químicos de *Croton cajucara*

As cascas foram higienizadas em água corrente e álcool 70° GL, secas em estufa e pulverizadas em moinho de facas. O pó (300g) foi submetido à maceração exaustiva com 3 litros de álcool etílico a 96° GL por 7 dias, em temperatura ambiente e ao abrigo da luz, sendo realizadas 3 repetições nas mesmas condições. A solução extrativa foi filtrada e concentrada até resíduo em evaporador rotativo, gerando o extrato etanólico das cascas de *C. cajucara* (EECc).

O extrato foi caracterizado pelos métodos de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Arranjos de Diodos (HPLC-DAD) e Ressonância magnética nuclear (RMN). Para as análises em CCD foi utilizada, inicialmente, a seguinte fase móvel acetato de etila; ácido fórmico; ácido acético glacial; água (100:11:11:27), sendo as placas cromatográficas reveladas em ultravioleta 254nm (Wagner & Bladt, 1996), considerado positivo para flavonoide a fluorescência amarela intensificada com o uso do revelador inespecífico (iodo) e específico (cloreto de alumínio).

Nas análises em HPLC-DAD, 3mg EECc foi solubilizado em 600µl de metanol grau HPLC. As condições utilizadas para a eluição foram: coluna mantida a 40° C,

fluxo de 1mL/min por 40 min, injeção de 20μL da amostra e gradiente exploratório linear de eluição contendo no tempo inicial H₂O-MeOH 95:5 e em 40 min. 0:100 H₂O e metanol com mais 5 min. mantidos na última concentração. Os cromatogramas foram obtidos em 2 comprimentos de onda 280 nm e 320 nm. Na análise por RMN ¹H, 21,6 mg da amostra foi solubilizada em 600 μL de metanol deuterado (600μl).

4.2.2 Avaliação de toxicidade oral aguda do EECc

O teste de toxicidade oral aguda seguiu o Guia 420 da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD). Machos e fêmeas foram igualmente divididos e avaliados em 2 grupos (n = 10/grupo), onde o controle negativo (água = 1mL/animal) foi administrado via oral (gavagem) no grupo I; e 2.000 mg/kg do EECc foi administrado via oral (gavagem) no grupo II (Tabela 1). Os animais, antes da administração, foram submetidos a jejum noturno de 12 horas, e após o tratamento, jejum de 3 à 4 horas, com água e alimentação liberadas após esse período. A avaliação ocorreu a partir da administração de dose única, onde os animais foram observados dentro dos intervalos de 30, 60, 120, 240 e 360 minutos no primeiro dia, e diariamente até o 14º dia, onde foram monitorados e avaliados quanto aos sinais clínicos de toxicidade. Para a avaliação clínica, foi realizado *screening* hipocrático, também foi avaliado peso, consumo de ração e de água.

Ao fim do experimento, os animais foram anestesiados com associação de Cloridrato de cetamina 300 mg/kg (i.p.) e Cloridrato de xilazina 30 mg/kg. Antes da eutanásia, as amostras de sangue foram coletadas e centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos, para posterior retirada do plasma, e distribuído em microtubos para armazenamento em ultrafreezer (-80°C). As amostras de sangue foram coletadas via punção cardíaca para a realização testes bioquímicos como Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (FA), Lactato desidrogenase (LDH), Lipoproteína de Alta Densidade (HDL), Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL), Colesterol Total, Triglicerídeos, Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), Ureia e Creatinina.

Tabela 1. Grupos experimentais para avaliação de toxicidade aguda do EECc

GRUPOS	TRATAMENTO (v.o)
Grupo I (Controle)	Água
Grupo II	EECc 2.000 mg/kg

Fonte: Autora

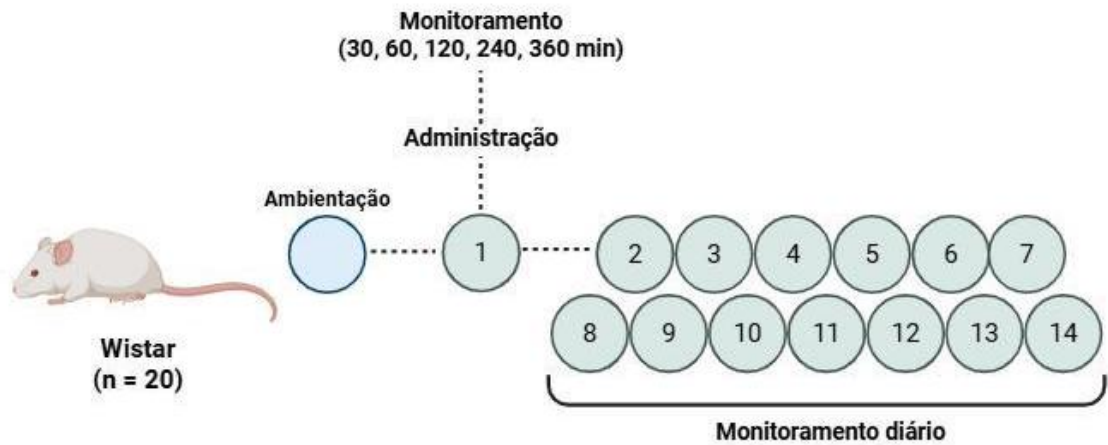


Figura 8. Delineamento experimental de ensaio de toxicidade aguda
Fonte: Autora, 2025

4.4.3 Tolerância Oral à Glicose

Neste ensaio, 24 animais (12 ratas fêmeas e 12 ratos machos) foram distribuídos em 3 grupos (n=8/grupo). O grupo I sendo o controle hiperglicêmico; o grupo II sendo o controle hipoglicêmico, com animais diabéticos tratados com 5 mg/kg de glibenclamida; o grupo III sendo de animais diabéticos tratados com 150 mg/kg de EECc (Tabela 2). Para indução da diabetes, os grupos foram submetidos a 12 horas de jejum com posterior administração intraperitoneal de 120 mg/kg de aloxano. Após 4 dias da indução, a glicemia capilar dos animais foi verificada e os animais com nível glicêmico acima de 250mg/dL foram incluídos no presente estudo (Lerco et al. 2003; Kirsten et al., 2010; Miranda et al.; 2024). No dia do experimento, os animais foram tratados de acordo com o seu grupo (Tabela 2) e após 30 minutos receberam uma dose de glicose de 2,0 g/kg de peso. Os níveis de glicose no sangue foram medidos em 0 (antes da ingestão de glicose), 30, 60, 90 e 120 min após a ingestão de glicose usando um glicosímetro. Ao fim do experimento, os animais foram eutanasiados por anestesia profunda intraperitoneal, com associação de cetamina 80 mg/kg e xilazina 15mg/kg.

Tabela 2. Delineamento experimental do teste de tolerância à glicose

GRUPOS	Glicose (v.o)
Grupo I (Controle hiperglicêmico)	Água
Grupo II	Glibenclamida 5 mg/kg
Grupo III	EECc 150 mg/kg

Fonte: Autor

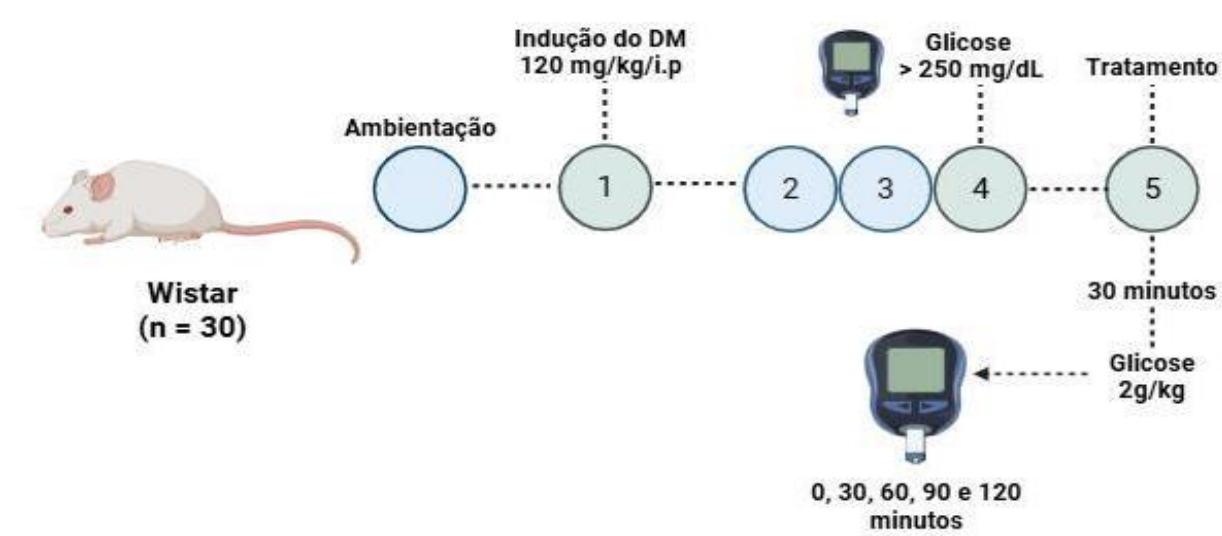


Figura 9. Delineamento experimental de ensaio de tolerância oral à glicose (TOTG)
Fonte: Autora, 2025.

4.3.3 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa GraphPad Prism versão 8. Utilizou-se ANOVA de duas vias e post test Tukey para a análise dos resultados, perante os parâmetros de tratamento versus controle, e de diferenças entre o sexo dos animais ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise Fitoquímica do EECc

O rendimento de EECc foi de 14%, sendo considerado um rendimento satisfatório, pois o rendimento de extratos vegetais pode variar de 8 a 20%. Logo, o método extrativo utilizado no presente estudo foi considerado adequado.

Análises em CCD mostraram que o EECc possui certa complexidade química quando revelada com iodo e parece conter flavonoides, porém não foi possível detectar compostos terpênicos. Ressalta-se que a não detecção de terpenos por CCD, não significa que o extrato não contém esta classe, pode-se sugerir que o teor desta classe de metabólito está abaixo do limite de detecção (1 a 10 μg), dependendo do reagente revelador e do composto.

Análises em CLAE-DAD detectaram a presença de compostos de alta polaridade e média polaridade (Figura 11). Ao analisar os espectros em UV dos picos majoritários (A $\lambda = 203 - 273\text{nm}$; B $\lambda = 211 - 273\text{nm}$; C $\lambda = 203 - 279\text{nm}$; Figura 11) similares. Ao se comparar estes dados a literatura pode-se sugerir que A e C podem ser uma epicatequina ($\lambda = 205 - 278\text{ nm}$), talvez ainda o extrato possa conter ácido gálico ($\lambda = 225 - 275\text{ nm}$) e o canferol, que é um flavonoide. No caso dos flavonoides o espectro em UV apresenta 2 bandas (Lin & Hanrly, 2007) e no presente estudo foram analisados apenas os UVs dos picos de maior intensidade.

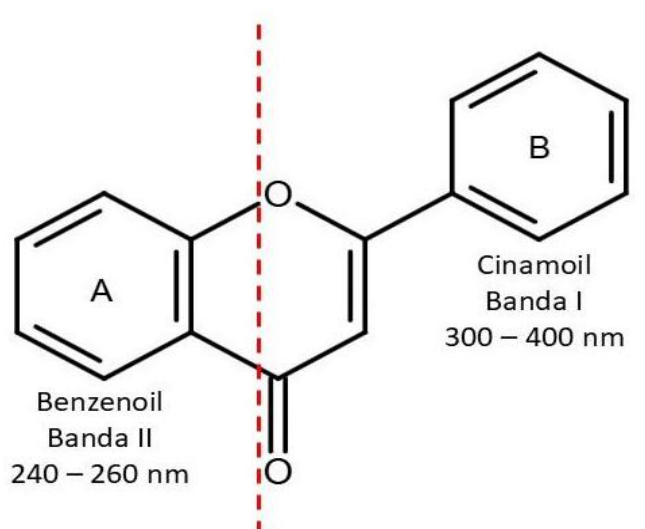


Figura 10. Estrutura química geral de flavonoides com bandas de absorção em UV.
Fonte: Adaptado de Brígido, 2016.

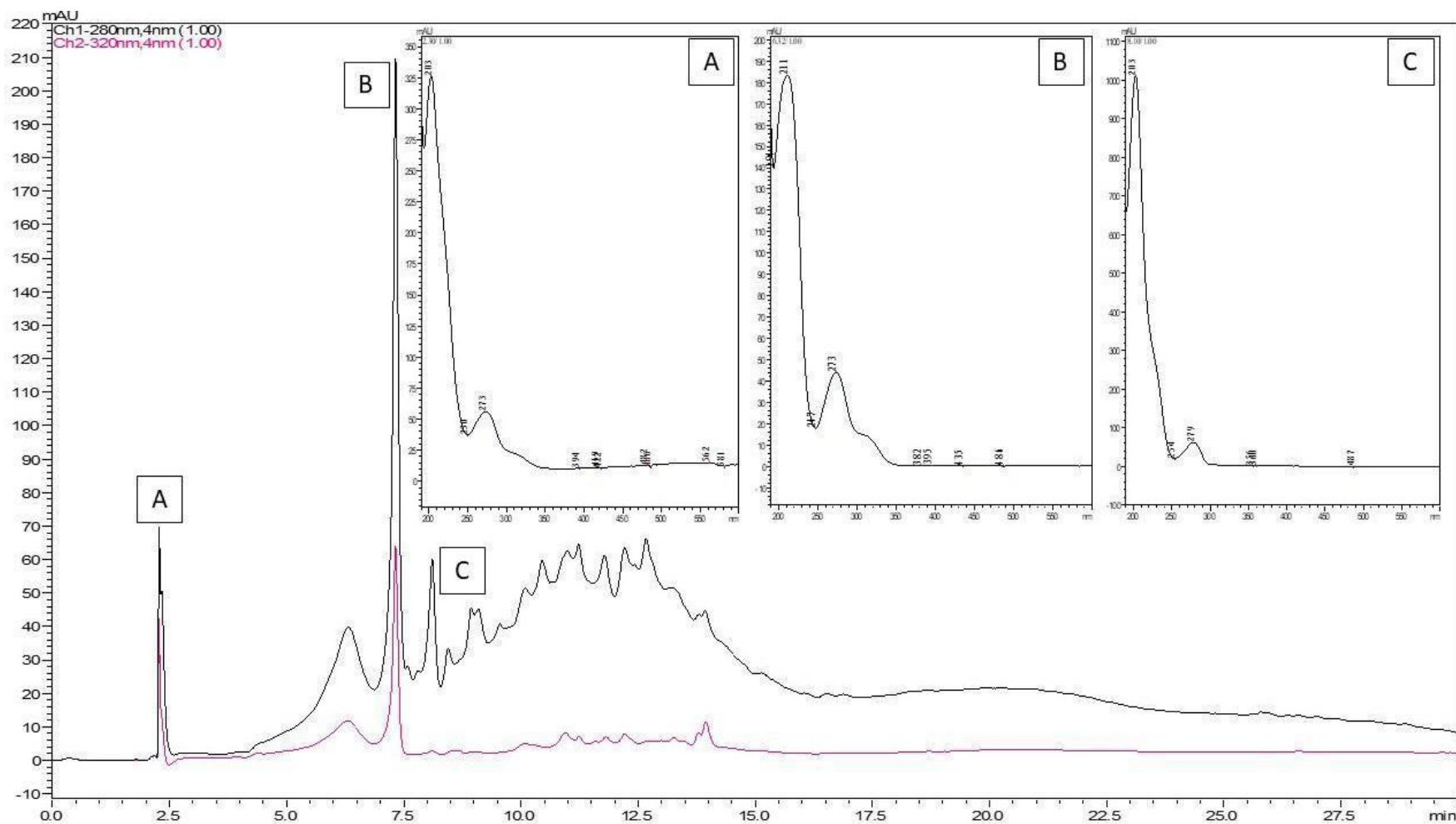


Figura 11. Cromatograma e espectros em ultravioleta do EECc

Legenda: Condições cromatográficas: Coluna de fase reversa Gemini C18 (250mm x 4,6mm de diâmetro e tamanho de partícula de 5µm). Fase móvel: H₂O e MeOH em 30 minutos com fluxo constante de 1,0 mL/min.

No espectro de RMN ^1H foi possível notar que os sinais no espectro não se integram. Este evento pode ocorrer por conta da complexidade do extrato, que não passou por nenhum processo de fracionamento ou isolamento. Ainda assim, é possível relacionar os sinais entre δH 0,7 – 1,10 ppm com a presença de prótons metílicos, presentes em terpenos (Faitanin, 2016; Figura 11). O deslocamento de 1,32 ppm também sugere a presença de ácidos graxos (Reda & Carneiro, 2006). Picos entre 1,3 e 1,6 ppm correspondem aos metilenos das cadeias de ácidos graxos (Mertins et al., 2008). Terpenos isolados da espécie são a trans-desidrocrotonina e ácido acetilaleurítico (Maciel et al., 1998; Maciel et al., 2009). Os deslocamentos entre δH 3,44 – 4,12 ppm são sinais característicos de hidrogênios de grupos metílicos, sugerindo a presença de terpenos, e hidroxilas de unidades glicosídicas que podem pressupor a presença de compostos glicosilados (Junior & Menezes, 2018; Melo, 2023). Deslocamentos entre δH 5,1 – 5,42 ppm, sugerem hidrogênio de carbono olefínico também sugerem a presença de terpenos na amostra (Faitanin, 2016).

Os deslocamentos δH 5,8 e 5,9 ppm atribuídos ao hidrogênio H1 são característicos de β -D-glicosídeos (Junior & Menezes, 2018; Okoye, 2016). Esses dados corroboram com a possível presença de compostos fenólicos glicosilados. O multipeto na faixa de 6,77 – 7,12 ppm indica possível deslocamento químico para hidrogênios aromáticos, característicos de catequinas (Silva et al., 2004). Sinais nas regiões entre δ 6.84 (H-5'), δ 7.56 (H-6') e δ 7.55 (H-2') de 7,56 ppm são característicos do anel B, da estrutura de flavonoides (Souza-Moreira et al., 2019). Estes resultados apontam para a possibilidade de parte das catequinas presentes no EECc serem glicosiladas, como o canferol-3-O-glicosídeo, derivado do canferol que já foi identificado na *C. cajucara* (Maciel et al., 2000). É possível relacionar o potencial hipoglicemiante aos compostos fenólicos glicosilados. Alguns estudos sugerem que moléculas glicosiladas, como a canferitrina, são capazes de promover atividade hipoglicemiante (Ferrerres et al., 2012; Santos et al., 2014).

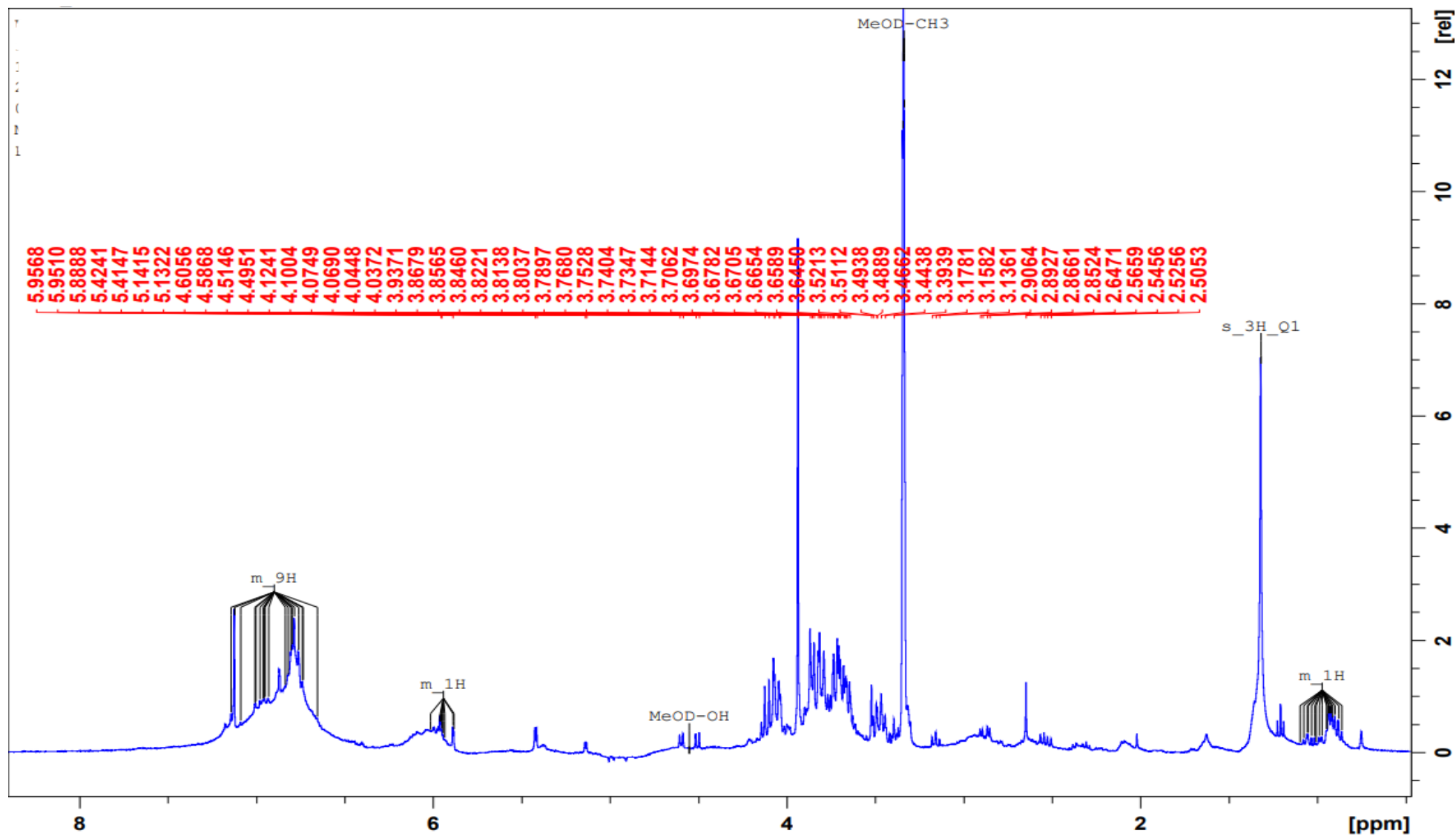


Figura 12. Espectro de RMN ^1H do EECc em 400 MHz

5.2 Toxicidade Aguda do EECc

A avaliação dos animais ocorreu imediatamente após a administração e até o 14º dia, não sendo observadas alterações clínicas significativas (Quadro 1). Houve a morte de 1 animal macho, aproximadamente 2 horas após a administração, entretanto não houve nenhuma alteração clínica perceptível e análises histológicas e exames complementares, que não foram realizados, poderiam explicar o motivo do óbito.

Alguns fatos precisam ser destacados, os animais mostravam-se tranquilos, sem alteração marcha, sem ptose, salivação adequada e nenhum sinal de alteração no SNC foi observada no grupo tratado, em relação ao controle (Quadro 1). Ressalta-se que o extrato possivelmente contém flavonoides glicosilados e, devido a sua polaridade, pode ocorrer limitação em atravessar a barreira hematoencefálica limitando uma ação central. Entretanto, existe estudo que relatou a neurotoxicidade da t-DCNT em doses a partir de 100mg/kg (Khan et al., 2009), sugerindo que este composto atravessasse a barreira hematoencefálica, porém esta neurotoxicidade não foi observada no presente estudo.

Não foram observadas alterações no comportamento autolimpante, força e na respiração do grupo tratado em relação ao controle, em todos os períodos de observação. Também não foram observados ptose ou midríase

Quadro1. Parâmetros utilizados para avaliação hipocrática durante os 14 dias de observação após administração de EECc (2.000mg/kg)

Sinais e Sintomas	Controle	EECc 2.000 mg/kg
Mudança de comportamento	Não	Não
Dificuldade respiratória	Não	Não
Cianose	Não	Não
Saliva ou secreções	Não	Não
Comportamento autolimpante	Não	Não
Alteração no comportamento motor	Não	Não
Hemorragias	Não	Não
Vômito ou diarreia	Não	Não

Edemas	Não	Não
Perda de apetite	Não	Sim
Comportamento mediante estímulo	Normal	Normal
Ingestão de água aumentada	Não (200 mL em média)	Sim (300 mL em média)
Aspecto das fezes	Normais	Secas

Fonte: Autora, 2025.

Os pesos iniciais dos ratos do grupo controle e grupo tratado com EECc foram superiores ao peso das ratas (Quadro 2), sendo isso considerado normal, visto que ratos tendem a ser maiores e mais pesados. Ao se comparar as médias de peso entre machos dos dois grupos e fêmeas dos dois grupos, não houve diferenças significativas ($p > 0,05$).

Comparando as fêmeas do grupo controle ao tratado, nota-se maior ganho de peso ocorreu entre as ratas do grupo controle (3,18%) em relação a tratada (0,8%). É importante destacar que a ingestão de ração foi menor entre as ratas tratadas com EECc (Quadro 2), isso pode explicar o menor ganho ponderal. Ressalta-se ainda que houve redução do consumo de água no grupo fêmea tratado com EECc. Entretanto, entre os dois grupos de macho o ganho de peso foi similar, apesar do menor consumo de ração e água pelo grupo tratado (Quadro 2). Vários fatores podem explicar este fato como o metabolismo mais elevado das ratas por grama de tecido corporal em comparação com machos, o que pode contribuir para menor acúmulo de peso. Outra possibilidade é a sensibilidade diferenciada de eventos adversos entre machos e fêmeas, sendo as fêmeas mais sensíveis aos eventos que os machos (Lazaretti et al., 2010). Alterações hepáticas podem contribuir para a anorexia, aumento do catabolismo e alterações no metabolismo energético (Dewidar et al., 2023), contribuindo para perda de peso.

Quadro 2: Ganho ponderal de peso, consumo de ração e água

	PESO (g) + DP		Consumo	
	Fêmeas	Machos	Ração	Água
TEMPO	Controle			
Inicial	239 + 8,45	369,8 + 26,82	Machos = fêmeas 9 a 12g/dia	100-200mL
24h	239± 8,45	370,8± 25,56		
48h	240,4± 8,56	360, 6± 24,2		
72h	242,4 ± 8,56	362,0 + 23,26		
7 dias	252,8 ± 12,76	389 + 26, 85		
14 dias	246,6 ± 8,41	376 + 25,46		
	EECc 2.000mg/kg			
Inicial	250,02 ± 11,98	363,06± 12,03*	Machos = fêmeas 9 a 12g/dia	100-200mL
24h	250,2± 11,98	359,75 ±25,56	Machos (n=4) = 6 a 8g/dia Fêmeas (n=5) = 8 a 10g/dia	250 a 300 mL/dia
48h	250,0± 11,95	360,6± 24,2		
72h	249,6±11,96	362,0+23,26		
7 dias	247,2±15,45	389,0 + 26,85		
14 dias	252,0±15,02	376 + 25,46		

Legenda: * Inicial: n= 5 ratos; a partir de 24h = 4 ratos.

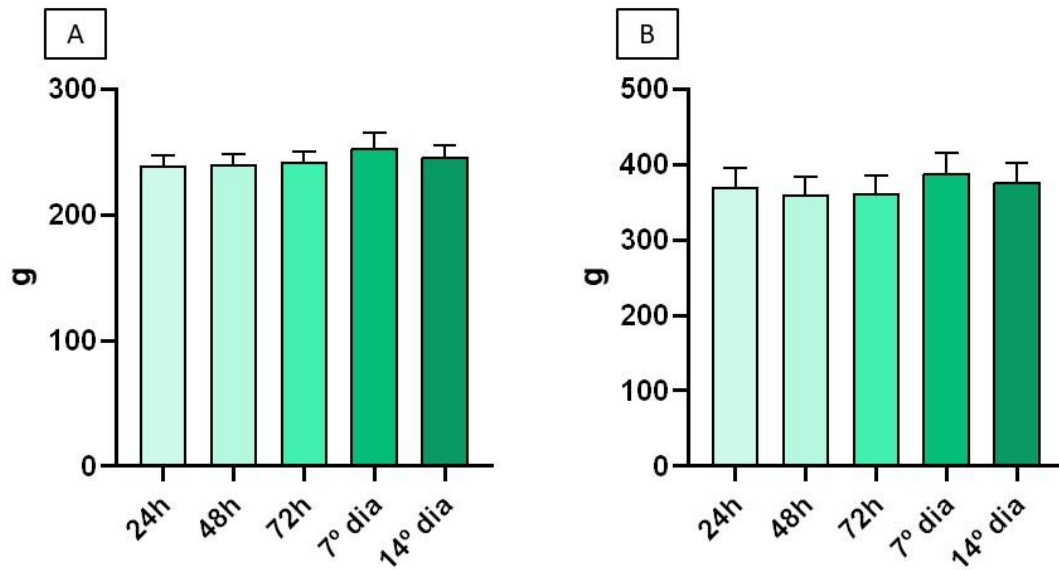


Figura 13. Acompanhamento de peso das fêmeas (A) e machos (B) do grupo controle em 24, 48, 72 horas, no 7º e 14º dia. Dados expressos como média $\pm$ DPM (Controle: n = 10). $p < 0,05$. ANOVA de duas vias seguido de post test Tukey.

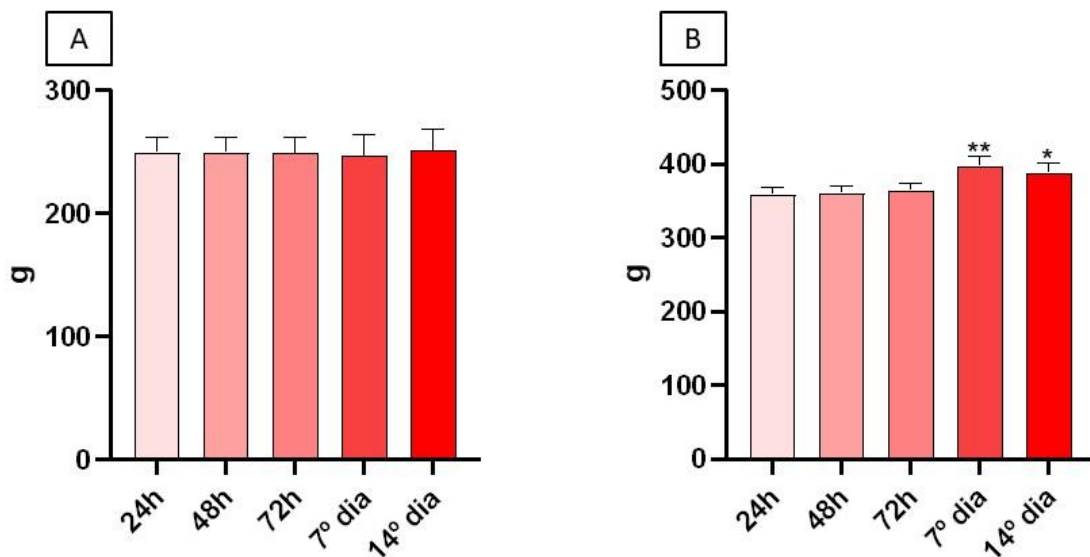


Figura 14. Acompanhamento de peso das fêmeas (A) e machos (B) do grupo tratado com EECc em 24, 48, 72 horas, no 7º e 14º dia. Dados expressos como média $\pm$ DPM (n = 9). * $p < 0,05$ versus 72h, ** $p < 0,01$ versus 72h. ANOVA de duas vias seguido de post test Tukey. $p < 0,05$.

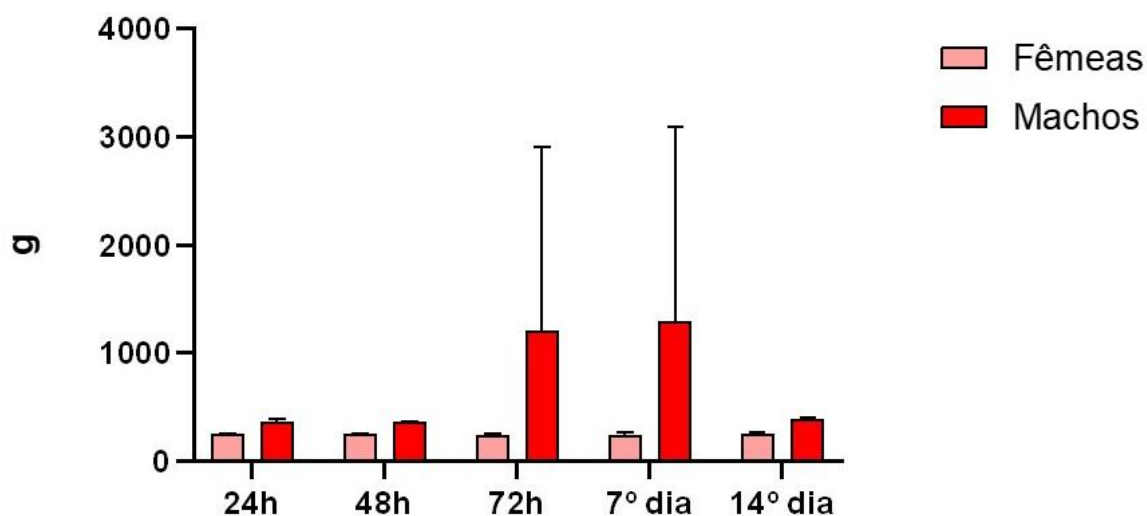


Figura 15. Comparação de pesos entre machos e fêmeas do grupo tratado com EECc em 24, 48, 72 horas, no 7º e 14º dia. Dados expressos como média $\pm$ DPM ($n = 9$). $p < 0,05$. ANOVA de 2 vias seguido de post test Tukey.

Visando avaliar se houve alterações nas provas hepáticas (ALP, LDH, TGO e TGP) realizou-se estas análises (Figura 16). Nas ratas fêmeas tratadas com o EECc observou reduções de ALP, TGO e TGP o que pode sinalizar a que o extrato é capaz de reduzir a inflamação e proteger o fígado; pode refletir a resolução de um processo inflamatório hepático; redução dos níveis de TGO/TGP pode sinalizar uma desnutrição (Maio, Dichi e Burini; 2000). Associada a perda de peso, redução do consumo de ração pode-se pensar em alterações nutricionais.

Diferentes das fêmeas, nos machos houve elevação das quatro provas de função de hepática (ALT, TGO, TGP e LDH), estas elevações podem sugerir dano celular, especialmente em tecidos como fígado. O aumento de FA pode sugerir colestase, uma condição que promove a redução e/ou interrupção do fluxo biliar, ocasionando acúmulo de substâncias tóxicas no fígado e sangue, tal como o acúmulo de colesterol (Couto, 2008). A colestase é uma condição caracterizada pela deficiência de produção da bile, ou dificuldade desta de chegar ao intestino, resultando em acúmulo no fígado e sangue (Shah & Grant, 2025). Em quadros de colestemia, ocorre má digestão de gorduras, e o aspecto das fezes em pacientes com essa condição são secas (Azer & Sankararaman, 2023) e com aspecto gorduroso.

A alteração de TGO e TGP do grupo tratado pode indicar possível lesão hepática. Essas provas hepáticas são amplamente utilizadas para rastreamento de

acometimento hepático (Pratt & Kaplan, 2000), e se tratando dos resultados obtidos, é possível relacionar essa elevação, tal como a elevação de FA e a suspeita de colestemia, com hepatotoxicidade induzida por EECc (Kullak-Ublick, 2013).

Até o presente, não há evidências conclusivas indicando que machos ou fêmeas sejam mais sensíveis à toxicidade do *Croton cajucara*. Entretanto, neste estudo se observou diferenças nas provas de função hepática entre machos e fêmeas. Logo, estes resultados precisam ser melhor avaliados.

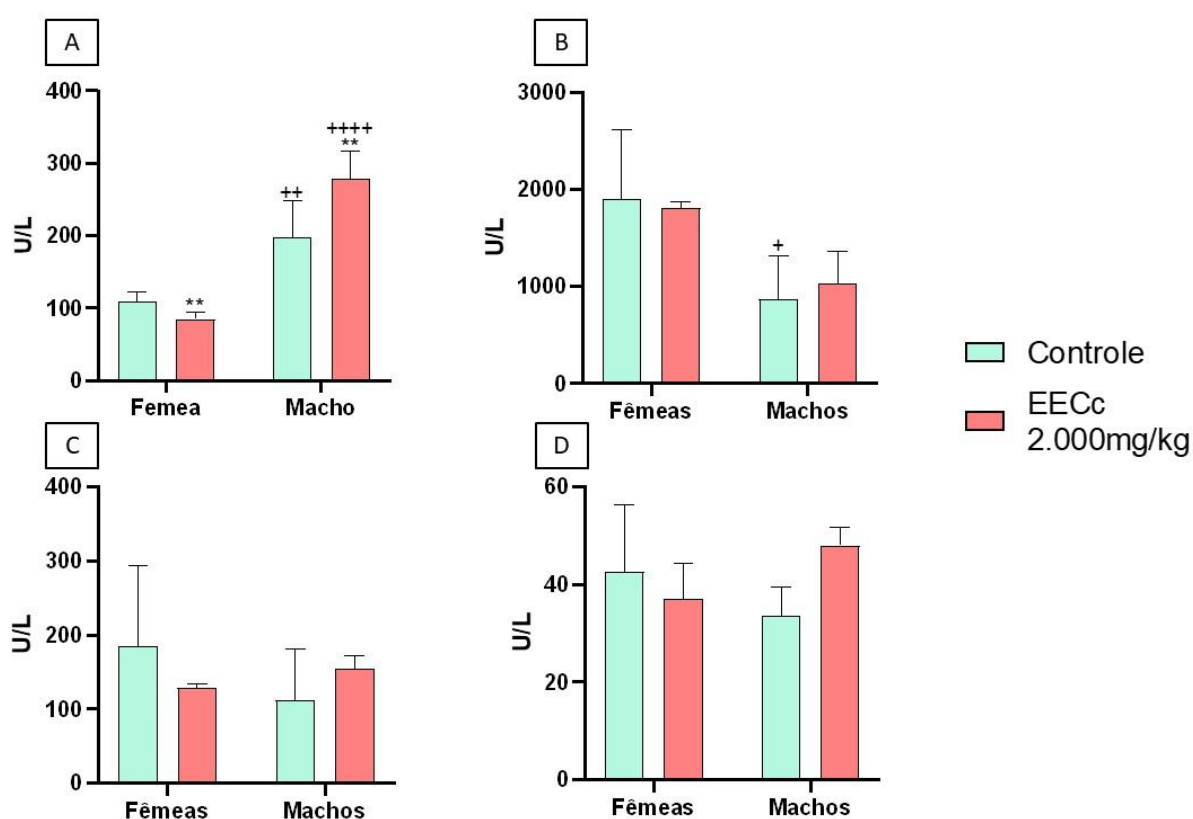


Figura 16. Quantificação das provas hepáticas.

Legenda: fosfatase alcalina (A); lactato desidrogenase (B); transaminase oxalética (C) e transaminase glutâmica pirúvica (D) após 14 dias da administração do EECc (2.000 mg/kg/v.o). Dados expressos como média $\pm$ DPM (Controle: n = 10); (EECc: n = 9). **p < 0,01 versus controle, ++p < 0,01 versus controle (fêmeas), +++p < 0,0001 versus EECc (fêmeas). ANOVA de duas vias seguido de post test Tukey. p < 0,05.

Ressalta-se que estas análises foram realizadas no 14º dia após o tratamento com a dose de 2000mg/kg de EECc, em especial para as fêmeas, pode-se sugerir a reversibilidade do processo de hepatotoxicidade, e que o estado dos animais é proveniente da recuperação destes dentro do período de observação. É possível que inicialmente, tenha ocorrido uma elevação das provas de função hepática, e com o

decorrer dos dias, os níveis foram reduzindo. Caso a hipótese que, em dose única de EECc (2.000 mg/kg), houve alteração hepática que tende a reversibilidade, isto não pode ser desconsiderado em termos clínicos, visto que pacientes com doença hepática pré-existente, idosos, alcoólatras ou polimedicados são mais suscetíveis a danos permanentes no fígado (Guerra et al., 2024). Neste ponto deve ser destacado que um número significativo de pacientes portadores de DM2 é idoso (Silva et al., 2024), sendo recomendado que o uso de *C. cajucara* como hipoglicemiante deve ser acompanhado, com monitoramento rigoroso das provas de função hepática, e retirada imediata em caso de alteração laboratorial.

No caso do colesterol e frações observou-se diferenças dos resultados obtidos em fêmeas e machos. No caso das fêmeas, quando se compara o grupo controle ao tratado com EECc observa-se apenas a redução do HDL, porém não foi significativamente estatística. Entretanto, no grupo de machos tratados com EECc observou-se elevação nos níveis de HDL, colesterol total, triglicerídeos e lipoproteína de muito baixa densidade e redução no LDL (Figura 17). A elevação das provas de função hepática associada às alterações no perfil lipídico pode sugerir disfunção hepática com distúrbio do metabolismo lipídico, podendo indicar uma condição metabólica em que o fígado está lesado e desregulação do processamento e transporte de lipídios (Maio, Dichi e Burini; 2000).

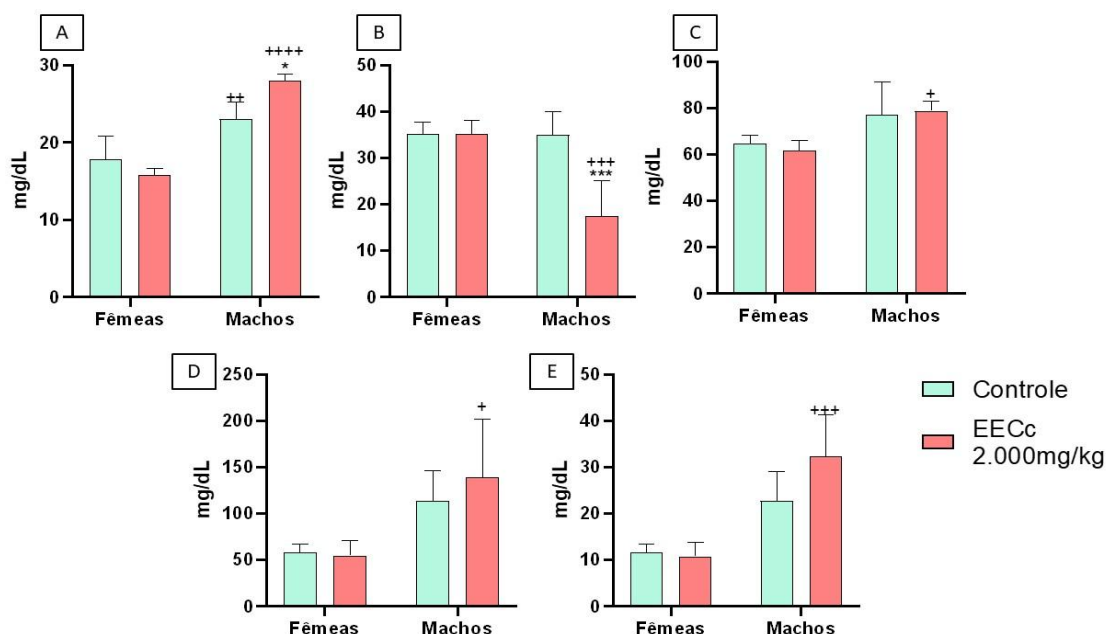


Figura 17. Quantificação de HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos e VLDL. Legenda: lipoproteína de alta densidade (A); lipoproteína de baixa densidade (B) e colesterol total (C), triglicerídeos (D) e lipoproteína de muito baixa densidade (E) após 14 dias da administração de EECc (2.000 mg/kg/v.o). (Controle: n = 10); (EECc: n = 9). * $p < 0,05$ versus controle, *** $p < 0,001$ versus controle, + $p < 0,05$ versus EECc (fêmeas), ++ $p < 0,01$ versus controle (fêmeas), +++ $p < 0,001$ versus controle (machos), ++++ $p < 0,0001$ versus EECc (fêmeas). ANOVA de duas vias seguido de post test Tukey. $p < 0,05$.

Nas provas renais, realizadas com as ratas, observou-se elevação da ureia e redução da creatinina, mesmo após 14 dias de suspensão do tratamento (Figura 18). A elevação da ureia, de forma isolada, pode sugerir algumas condições clínicas, tais como: alta ingestão de proteínas ou hipercatabolismo que pode ocorrer em caso de febre, trauma, infecção; quadro de desidratação; sangramento gastrointestinal e quadro de desidratação (Beier et al, 2011; Uchino, Bellomo & Goldsmith, 2012). Ressalta-se que no grupo tratado com EECc, houve um aumento no consumo da água que pode sugerir desidratação leve a moderada, associada a redução de peso, redução das provas de função hepática e redução de HDL.

A redução na creatinina pode sugerir perda considerável da massa muscular ou doença hepática que leva a redução na produção da creatina e, consequentemente, redução na creatinina (Diago, 2020; Figura 18). Dados os resultados bioquímicos, a hipótese apontada é que, em dose única elevada (2.000mg/kg), o EECc é capaz de promover alteração hepática reversível.

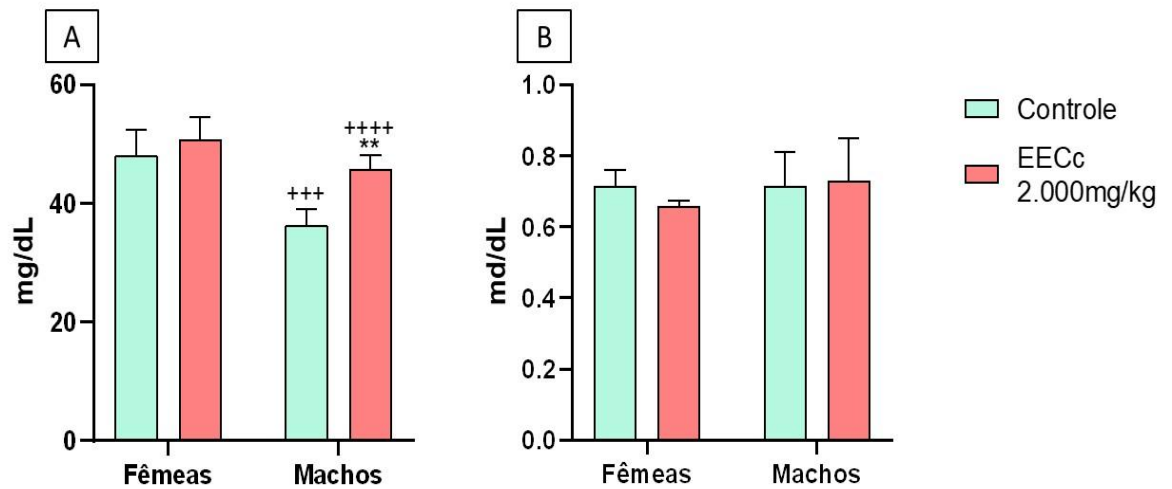


Figura 18. Quantificação das provas renais.

Legenda: ureia (A) e creatinina (B) após 14 dias da administração de EECc (2.000 mg/kg). Dados expressos como média $\pm$ DPM (Controle: n = 10); (EECc: n = 9). ** p < 0,01 *versus* controle, +++p < 0,001 *versus* controle (fêmeas), ++++p < 0,0001 *versus* EECc (fêmeas). ANOVA de duas vias seguido de post test Tukey. p < 0,05.

Diferente das ratas, nos ratos houve elevação da ureia e uma discreta elevação da creatinina (Figura 18). O aumento da ureia em relação a creatinina pode estar relacionado a uma causa pré-renal, como a desidratação e hipotensão (Manoeuvrier, Bach-Ngohou, Batard, Masson e Trewick, 2017). Em síntese, em termo agudo e usando dose elevada, a toxicidade de *C. cajucara* não pode ser descartada e precisa ser melhor investigada, em especial para identificar se há ou não diferenças em sexos.

5.3 Tolerância Oral à Glicose

A glicemia capilar dos animais antes da administração da solução de glicose (2g/kg) se mostrou expressivamente elevada, principalmente no grupo de controle hiperglicêmico ($530,75 \pm 28,01$), o que mostra a manutenção desse estado induzido por aloxano. O aloxano, dentro das células β -pancreáticas, sofre reações redox, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs), como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), superóxido (O_2) e radical hidroxila ($\bullet OH$), estas espécies causam peroxidação lipídica, danos a proteínas e DNA (Lenzen, 2008).

O tratamento prévio foi capaz de reduzir significativamente ($p < 0,05$) os níveis glicêmicos dos animais em comparação com o controle hiperglicêmico, sendo possível observar redução muito mais pronunciada do grupo tratado com o EECc ($349,63 \pm 25,04$) em comparação ao grupo tratado com glibenclamida ($426,36 \pm 20,49$; Gráfico 2). Ressalta-se que extratos de *C. cajucara* possuem atividade inibitória de eliminação de radicais contra o radical estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH). Também, o extrato aumentou as atividades da glutathione peroxidase (GPx) e catalase, sugerindo o uso benéfico como fonte potencial de agentes antioxidantes de origem natural (Tieppo et al., 2006). É possível que no grupo tratado previamente com EECc, tenha ocorrido redução no dano das células β -pancreáticas, o que permitiu que mais insulina fosse liberada no organismo dos animais deste grupo, em comparação ao grupo tratado com glibenclamida.

Quadro 3: Média e DP dos valores glicêmicos dos grupos pré-tratados, antes da carga glicêmica (0 minutos), e após (30, 60, 90 e 120 minutos).

Tempo de glicose (min)	Controle hiperglicêmico	Controle hipoglicêmico (Glibenclamida)	EECc 150 mg/kg
0	$518,25 \pm 68,27$	$416,71 \pm 61,21$	$345,71 \pm 65,27$
30	$558 \pm 46,12$	$474,13 \pm 66,61$	$437,88 \pm 78,91$
60	$529 \pm 81,84$	$445,75 \pm 71,46$	$431,38 \pm 72,93$
90	$532,13 \pm 72,74$	$466,63 \pm 83,91$	$388,63 \pm 76,43$
120	$504,38 \pm 84,53$	$383,88 \pm 58,08$	$367,75 \pm 59,56$

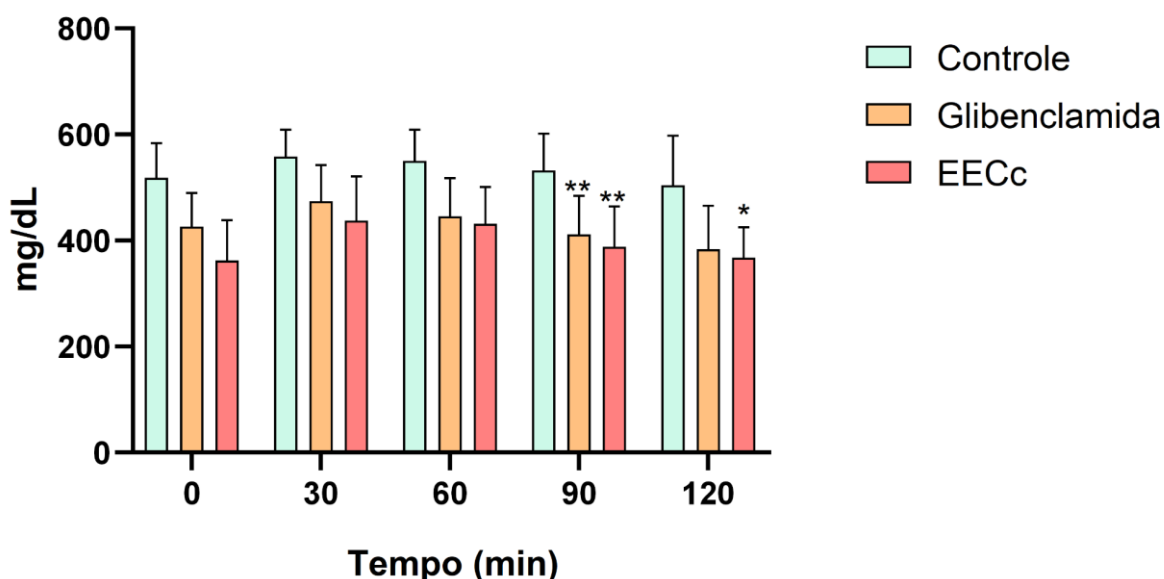


Figura 19. Curva glicêmica dos animais hiperglicêmicos previamente tratados com glibenclamida (5 mg/kg) e EECc (150mg/kg).

Legenda: Acompanhamento glicêmico dos grupos tratados com água, glibenclamida (5mg/kg) e EECc (150 mg/kg) no minuto 0, antes da administração de solução de glicose (2g/kg); 30, 60, 90 e 120 minutos após administração da solução de glicose. Dados expressos como média $\pm$ DP (n = 8/grupo). * $p < 0.05$ versus controle; ** $p < 0.01$ versus controle. ANOVA de duas vias seguido de post test Tukey.

Após sobrecarga glicêmica, na primeira rodada de verificação de glicose (30 minutos), houve aumento da glicemia de todos os grupos (Quadro 3). Nota-se que há aumento nos valores glicêmicos tanto do grupo controle quanto nos grupos tratados com glibenclamida e EECc (Gráfico 3). É possível visualizar a similaridade no pico hiperglicêmico dos grupos controle e tratado com glibenclamida, entretanto no grupo tratado com EECc houve uma maior elevação na glicemia capilar (Figura 19), sendo que o próprio processo de indução da hiperglicemia (uso de aloxano) pode prejudicar a sinalização da insulina e manutenção da hiperglicemia (Lenzen, 2007).

O pico glicêmico normalmente é atingido entre 30 à 60 minutos após as refeições, pois é quando o organismo absorve a glicose proveniente sobretudo dos carboidratos e é onde se inicia o mecanismo de liberação de insulina para sua captação (Milech, Chacra & Kayath, 2001). A destruição das células β -pancreáticas leva a redução total ou parcial da produção de insulina, que tem relação com maior ou menor expressão do transportador GLUT-2 (Thorens, 2014).

O grupo tratado com glibenclamida conta com um fármaco que têm como mecanismo de ação o estímulo às células β -pancreáticas para liberação de insulina (Proks et al., 2002), logo, o tempo para liberação da insulina e sua sinalização justificam o aumento aos 30 minutos após sobrecarga glicêmica. (Gráfico 2). No caso do EECc, parece que a liberação da insulina também é essencial para sua atividade (pico entre 30 e 60 minutos), sugerindo que o(s) composto(s) envolvido(s) nesta atividade tenha um efeito hipoglicemiante, similar a glibenclamida (Gráfico 2).

Na verificação glicêmica após 60 minutos, foi observada a redução dos níveis glicêmicos em todos os grupos, algo relacionado com o estabelecimento do estado pós-prandial, como é possível observar no controle (Quadro 3; Figura 19). Os grupos tratados com glibenclamida e EECc mostraram redução da glicemia onde, a redução da glicemia no grupo tratado com EECc não foi tão pronunciada quanto a promovida pela glibenclamida (Quadro 3; Figura 19). É possível que os mecanismos do EECc envolvidos no estímulo de liberação de insulina promovam esse efeito em maior tempo que a glibenclamida. Outra hipótese, em concomitância, é de que o estado hiperglicêmico induzido esteja interferindo na sinalização de insulina no organismo dos animais.

Aos 90 minutos é possível notar diminuição significativa (**p < 0,01) dos níveis glicêmicos dos grupos tratados com glibenclamida e EECc em relação ao controle (Quadro3), mas não entre si. Além da indução da liberação da insulina pela glibenclamida, esse efeito pressupõe possível aumento da sensibilidade periférica à insulina em longo prazo e redução da produção hepática de glicose, de forma secundária (Prato et al. 1991). O EECc pode atuar de forma bastante similar a glibenclamida a longo prazo, porém é importante investigar melhor os possíveis mecanismos envolvidos.

Aos 120 minutos, a glicemia dos grupos tratados com glibenclamida e EECc em relação ao controle decaem (Quadro 3; Figura 19), reforçando a premissa que a atividade inicial do EECc envolve a liberação de insulina e a longo prazo ocorrem eventos secundários de aumento da sensibilidade periférica à insulina elevando a captação muscular da glicose e redução da síntese hepática, que fica prejudicada em estado hiperglicêmico (Tomás et al., 2002).

Um composto com atividade hipoglicemiante presente em *C. cajucara* é o canferol, que já foi descrito como estimulador da translocação do transportador de glicose GLUT-4 para a membrana plasmática em tecidos como músculo e tecido

adiposo, aumentando a captação de glicose independente da insulina, ou potencializando sua ação (Kashyap et al., 2023), reforçando a hipótese que o EECc atue aumentando a captação glicose ao longo prazo. O canferol ativa o AMPK, que leva a inibição da síntese hepática de glicose e ainda aumenta a sensibilidade à insulina e a captação de glicose (Yang et al., 2022).

6 CONCLUSÃO

A toxicidade oral aguda, utilizando elevadas doses de EECc (2.000mg/kg de animal) não pode ser descartada. É provável que o sexo dos animais seja um fator importante, tendo sido observado maior potencial hepatotóxico para o sexo masculino em relação ao feminino. Além disso, o evento tóxico, em especial no sexo feminino, pode ser reversível em dose elevada.

Em doses bem abaixo (150mg/kg de animal) da dose com potencial tóxico, o EECc reduziu a tolerância oral à glicose. É provável que a atividade esteja relacionada com a liberação da insulina inicialmente, seguida de aumento da captação periférica da glicose, semelhante a glibenclamida.

7 ANEXOS

ANEXO A – CERTIFICADO DO CURSO DE PRINCÍPIOS ÉTICOS E MANEJO DE ANIMAIS EM PESQUISA



Princípios éticos e manejo de animais em pesquisa

Declaração de conclusão de curso

Declaramos para os devidos fins que

Isis Kosmisky

participou do curso de "Princípios éticos e manejo de animais em pesquisa", módulo Roedores, com carga horária total de 40 horas, em formato de ensino a distância, coordenado pela Central de Bioterismo do Instituto de Ciências Biomédicas em parceria com a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

São Paulo, 30 de julho de 2023
(Declaração válida por 5 anos)

Central de Bioterismo
ICB USP

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS EM PESQUISA (CEUA – UFPA)



UFPA
Universidade Federal do Pará

Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA, ATIVIDADE HIPOGLUCEMIANTE E TOXICIDADE AGUA E SUBCRÔNICA DE Croton cajucara Benth.", protocolada sob o CEUA nº 9464301123 (ID 0024311), sob a responsabilidade de **Maria Fâni Dolabela** e equipe: *Isis de Oliveira Kosmisky* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pará (CEUA/UFPA) na reunião de 21/12/2023.

We certify that the proposal "PHYTOCHEMICAL CHARACTERIZATION, HYPOGLYCEMIATING ACTIVITY AND ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF Croton cajucara Benth.", utilizing 184 Heterogenics rats (males and females), protocol number CEUA 9464301123 (ID 0024311), under the responsibility of **Maria Fâni Dolabela** and team: *Isis de Oliveira Kosmisky* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Para (CEUA/UFPA) in the meeting of 12/21/2023.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de 02/2024 a 08/2024 Área: **Farmácia**

Origem: **Biotério da SACPA - Instituto Evandro Chagas**

Espécie: **Ratos heterogênicos**

sexo: **Machos e Fêmeas**

idade: **5 a 8 semanas**

N: **184**

Linhagem: **wistar**

Peso: **220 a 250 g**

Local do experimento: Laboratório de Pesquisa de Estresse Oxidativo

Belém, 16 de fevereiro de 2024

Profa. Dra. Barbarella de Matos Macchi
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. James Tony Lee
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará

REFERÊNCIAS

- AKRAM, A. Reactive Hypoglycemia From Metformin Immediate-Release Monotherapy Resolved by a Switch to Metformin Extended-Release: conceptualizing their concentration-time curves. **Cureus**, [S.L.], v. 13, n. 7, p. 1-12, jul. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.16112>.
- ALVES, Jacy *et al.* Postpartum Reclassification of Glycemic Status in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 38, n. 08, p. 381-390, 19 ago. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1588008>.
- ANAZETTI, M. C. *et al.* Comparative cytotoxicity of dimethylamide-crotonin in the promyelocytic leukemia cell line (HL60) and human peripheral blood mononuclear cells. **Toxicology**, [S.L.], v. 188, n. 2-3, p. 261-274, jun. 2003. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0300-483x\(03\)00089-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0300-483x(03)00089-1).
- ANAZETTI, M. C. *et al.* Dehydrocrotonin and its derivative, dimethylamide-crotonin induce apoptosis with lipid peroxidation and activation of caspases-2, -6 and -9 in human leukemic cells HL60. **Toxicology**, [S.L.], v. 203, n. 1-3, p. 123-137, out. 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2004.06.003>.
- ANGELO, P. M., JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos – Uma breve revisão. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, v. 66, n. 1, p. 1-9, 2007.
- ARAÚJO, L. M. B., BRITTO, M. M. S., CRUZ, T. R. P. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 44, n. 6, p. 509-518, dez. 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302000000600011>.
- ARMSTRONG, D. G. *et al.* Diabetic Foot Ulcers. **Jama**, [S.L.], v. 330, n. 1, p. 62, jul. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.10578>.
- ARNOSO, B. J. M., COSTA, G. F. C., SCHMIDT, B. Biodisponibilidade e classificação de compostos fenólicos. **Nutrição Brasil**, v. 18, n. 1, p. 39-48, 2019. DOI:
- ASSIS, R. M. A. Análise fenológica e screening fitoquímico de Croton Cajucara Benth. **Encontro Amazônico De Agrárias**, UFRA, 2013.
- AYUK, S. M.; ABRAHAMSE, H.; HOURELD, N. N. The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to Photobiomodulation. **Journal Of Diabetes Research**, [S.L.], v. 2016, n. 1, p. 1-9, 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2897656>.
- AZER, S. A.; SANKARARAMAN, S. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541055/>
- AZEVEDO, M. *et al.* Antioxidant and Antimicrobial Activities of 7-Hydroxycalamenene-Rich Essential Oils from Croton cajucara Benth. **Molecules**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1128-1137, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules18011128>.
- BARRETO JÚNIOR, A. G. *et al.* Cromatografia de troca-iônica aplicada ao isolamento da fração ácida do óleo de copaíba (Copaifera multijuga) e da sacaca (Croton cajucara). **Química Nova**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 719-722, ago. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422005000400028>.
- BEIER, K. *et al.* Elevation of blood urea nitrogen is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of “normal” creatinine*. **Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 305-313, fev. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181ffe22a>.
- BELLAMY, L. *et al.* Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, [S.L.], v. 373, n. 9677, p. 1773-1779, maio 2009. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60731-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60731-5).

BERTONHI, L.G; DIAS, J.C.R. Diabetes Mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. 2018. **Revista Ciências Nutricionais Online**, v. 2, n. 2, p. 1-10, 2018. Disponível em: <https://unifafibe.com.br/revistasonline/arquivos/cienciasnutricionaisonline/sumario/62/18042018212025.pdf>

BIGHETTI E. J. B. *et al.* Chronic treatment with bark infusion from Croton cajucara lowers plasma triglyceride levels in genetic hyperlipidemic mice. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 82, p. 387-392, 2004.

BONNET, F., SCHEEN, A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. **Diabetes Obes Metab**, v. 19, n. 4, p. 473-481, 2017. DOI: 10.1111/dom.12854

BORGES, P. H. O. **INIBIÇÃO DA ALFA-GLUCOSIDASE POR FLAVONÓIDES DO CYMBOPOGON CITRATUS: Estudos in silico e in vitro**. 2018. 112 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química, Universidade de Coimbra, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 7, de 28 de fevereiro de 2024. **Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Mellito Tipo 2**, Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/PCDTDM2.pdf>.

BREM, H.; TOMIC-CANIC, M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 5, p. 1219-1222, 2007. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/32169/pdf>.

BRÍGIDO, H. P. C. Estudos Farmacognósticos, Fitoquímicos e Biológicos de *Annona glabra* L. (Annonaceae). Dissertação de mestrado (Ciências farmacêuticas). Universidade Federal do Pará. [s.l.], 2016.

BRUNTON, S. Beyond Glycemic Control: treating the entire type 2 diabetes disorder. **Postgraduate Medicine**, [S.L.], v. 121, n. 5, p. 68-81, set. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2009.09.2054>.

CARVALHO, A. C., OLIVEIRA, A. A. S., SIQUEIRA, L. P. Plantas medicinais utilizadas no tratamento do Diabetes Mellitus: Uma revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.3, p.12873-12894, 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n3-247

CARVALHO, José *et al.* Investigation of Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activities of trans-Dehydrocrotonin, a 19-Nor-Clerodane Diterpene from Croton cajucara. Part 1. **Planta Medica**, [S.L.], v. 62, n. 05, p. 402-404, out. 1996. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-957925>.

CASTRO, R.M.F. *et al.* Diabetes mellitus e suas complicações - uma revisão sistemática e informativa. **Revista Brasileira de Saúde**, v. 4, n. 1, p. 3349–3391, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n1-263.

CAVALCANTE, M. A., BORGES, W. L., SOUZA, T. M. Compostos fenólicos a partir de vegetais: uma revisão sobre as classes, propriedades e métodos de extração. **Peer Review**, v. 6, n. 10, 2024. DOI: 10.53660/PRW-2182-4023

CAZAROLLI, L. H. Flavonoids: prospective drug candidates. **Mini Rev Med Chem**, v. 13, n. 8, p. 1429-1440, 2008. DOI: 10.2174/138955708786369564. PMID: 18991758.

CHALASANI, N.; BJÖRNSSON, E. Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 138, n. 7, p. 2246-2259, jun. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.001>.

CHANG, P.-E. *et al.* Low serum albumin predicts early mortality in patients with severe hypoxic hepatitis. **World Journal Of Hepatology**, [S.L.], v. 9, n. 22, p. 959, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v9.i22.959>.

CHIANG, J. L. *et al.* Type 1 Diabetes Through the Life Span: a position statement of the american diabetes association. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 37, n. 7, p. 2034-2054, 12 jun. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1140>.

COPPS, K. D., WHITE, M. F.. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. **Diabetologia**, [S.L.], v. 55, n. 10, p. 2565-2582, 8 ago. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2644-8>.

CORREA, D. H. *et al.* Dehydrocrotonin and its beta-cyclodextrin complex: Cytotoxicity in V79 fibroblasts and rat cultured hepatocytes. **Eur J Pharmacol**, v. 510, p. 17-24, 2005.

COSTA, M. P. **Atividade Hipoglicemiante da trans-desidrocrotonina extraída do Croton cajucara encapsulada em microesferas de copolímero de ácido láctico e glicólico**. 2005. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2005.

COUTO, J. L. A. *et al.* Alterações da função hepática de camundongos desnutridos e infectados pelo *Schistosoma mansoni*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 4, p. 390–393, jul. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000400013>.

CROWLEY, M. J. *et al.* Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease. **Ann Intern Med**, v. 166, n. 3, p. 191- 200, 2017. DOI: 10.7326/M16-1901

DEFRONZO, R. A. *et al.* Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. **Diabetes Care**, v. 38, n. 3, p. 384–393, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-2364>

DEUS, V. L. Compostos fenólicos em hortaliças cultivadas nos sistemas convencional e orgânico: uma revisão. **Brazilian journal of health and pharmacy**, v. 1, n. 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.1-8>

DEWIDAR, Bedair; MASTROTOTARO, Lucia; ENGLISCH, Cornelia; RESS, Claudia; GRANATA, Cesare; ROHBECK, Elisabeth; PESTA, Dominik; HEILMANN, Geronimo; WOLKERSDORFER, Martin; ESPOSITO, Irene. Alterations of hepatic energy metabolism in murine models of obesity, diabetes and fatty liver diseases. **Ebiomedicine**, [S.L.], v. 94, n. 5, p. 104714, ago. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104714>.

DI STASI, L.C. *et al.* Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. **Fitoterapia**, v. 65, p. 529-540, 1994.

DI STASI, L.C. *et al.* Plantas Medicinais na Amazônia. São Paulo: UNESP, FUNDUNESP, 1989.

DIAGO, C. A. A.; SEÑARIS, J. A. A. Should we pay more attention to low creatinine levels? **Endocrinología, Diabetes y Nutrición**, [S.L.], v. 67, n. 7, p. 486-492, ago. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endien.2020.09.003>.

DREYER, D. L. Kaempferol methyl ethers from flowers of *Dodonaea viscosa*. **Revista Latinoamericana de Química**, v. 9, p. 97-98, 1978.

ELLER-VAINICHER, C. *et al.* Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. **Journal Of Diabetes Research**, [S.L.], v. 1, p. 1-18, 23 maio 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/7608964>.

EVANS, J. L. *et al.* Are Oxidative Stress–Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction? **Diabetes**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 1-8, jan. 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.52.1.1>.

FAITANI, Rafael Destefani. **Avaliação do perfil químico e atividades biológicas de Myrciaria strigipes O. Berg (MYRTACEAE)**. 2016. 115 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2016.

FARIAS, R. A. F. Hypoglycemic Effect of trans-Dehydrocrotonin, a Nor-Clerodane Diterpene from *Croton cajucara*. **Planta Med.**, v. 63, n. 6, p. 558-560, 1997. DOI: 10.1055/s-2006-957766

FERREIRA, G. D. *et al.* Insulin stimulation of Akt/PKB phosphorylation in the placenta of preeclampsia patients. **Sao Paulo Medical Journal**, [S.L.], v. 129, n. 6, p. 387-391, dez. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-31802011000600004>.

FERRERES, F. *et al.* Autenticidade do link *Bauhinia forficata* usando perfil de flavonoides: relação com suas propriedades biológicas. **Elsevier**, v. 134, n. 2, p. 894-904, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.201>

FREIRE, A. C. G. Cytotoxic Effect of the Diterpene Lactone Dehydrocrotonin from *Croton cajucara* on Human Promyelocytic Leukemia Cells. **Planta Med.**, v. 69 n. 1, p. 67-69, 2003. Disponível em: 10.1055/s-2003-37036

GAGLIARDI, A. Neuropatia diabética periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 2, n. 1, p. 67-74, 2003

GALENDE, S. B. *et al.* Associação glibenclamida/metformina no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Revista UNINGÁ**, n.7, p. 107-116, 2006.

GALICIA-GARCIA, U. *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 17, p. 6275, 30 ago. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21176275>.

GELONEZE, B.; LAMOUNIER, R. N.; COELHO, O. R. Hiperglicemia pós-prandial: tratamento do seu potencial aterogênico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 87, n. 5, p. 660-670, nov. 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2006001800018>.

GERWEN, J. V.; SHUN-SHION, A. S.; FAZAKERLEY, D. J. Sinalização de insulina e tráfego de GLUT4 na resistência à insulina. **Bioquímica Soc Trans**, v. 51, n. 3, p. 1057–1069, 2023. Disponível em: 10.1042/BST20221066

GIANNELLA NETO, D. **Caracterização das mutações em ponto no gene do receptor de insulina em pacientes com síndrome de resistência insulínica**. 1998. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

GRAIM, J. F. de S. *et al.* Histologic evaluation of rats' liver after *Croton cajucara* Benth (sacaca) administration. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 130-134, abr. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-86502008000200004>.

GUERRA, R. *et al.* Lesão hepática induzida por medicamentos (DILI): uma revisão prática. **Practical Gastro**, v. 48, n. 12, dez. 2024. Disponível em: <https://practicalgastro.com/2025/01/24/drug-induced-liver-injury-dili-a-practical-review/>

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2011.

HABER, E. P. *et al.* Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 3, p. 219–227, jun. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302001000300003>.

HEIJDEN, C. A., JANSSEN, P. J., STRIK, J.J. Toxicology of gallates: a review and evaluation. **Food Chem Toxicol**, v. 10-11, n. 24, p. 1067-1070, 1986. DOI: 10.1016/0278-6915(86)90290-5.

HENRION, J. Hypoxic hepatitis. **Liver International**, [S.L.], v. 32, n. 7, p. 1039-1052, 10 out. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02655.x>.

HERNÁNDEZ, F. A. E., VARGAS, A. D. M. Diabetes-Related Mechanisms of Action Involved in the Therapeutic Effect of Croton Species: A Systematic Review. **Plants**, v. 12, n. 10, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants12102014>

HIRUMA-LIMA, C.A et al. Gastroprotective effect of essential oil from Croton cajucara Benth. (Euphorbiaceae). **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 69, n. 3. <https://doi.org/10.33233/nb.v18i1.1432>

HUANG, Y.; KYRIAKIDES, T. R. The role of extracellular matrix in the pathophysiology of diabetic wounds. **Matrix Biology Plus**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 100037-1, maio 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mbps.2020.100037>.

HUNDAL, R. et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. **Diabetes**, [S.L.], v. 49, n. 12, p. 2063-2069, dez. 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2063>.

HURRLE, S.; HSU, W. H.. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. **Biomedical Journal**, [S.L.], v. 40, n. 5, p. 257-262, out. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2017.06.007>.

ICHIHARA, Yoshitatsu et al. Cajucarinolide and Isocajucarinolide: anti-inflammatory diterpenes from croton cajucara. **Planta Medica**, [S.L.], v. 58, n. 06, p. 549-551, dez. 1992. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-961547>.

INGROSSO, D. M. F. et al. Stress and Diabetes Mellitus: pathogenetic mechanisms and clinical outcome. **Hormone Research In Paediatrics**, [S.L.], v. 96, n. 1, p. 34-43, fev. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000522431>.

ISBRUCKER, R. A. et al. Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 2: Dermal, acute and short-term toxicity studies. **Elsevier**, v. 44, n. 5, p. 636-650, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.11.003>

JUNG, A. R. et al. Exercise Strategies to Prevent Hypoglycemia in Patients with Diabetes. **Korean Journal Of Family Medicine**, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 91-95, mar. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4082/kjfm.19.0043>.

KAMAL, R. et al. Healing the diabetic wound: unlocking the secrets of genes and pathways. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 975, p. e176645, jul. 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176645>.

KAO, Y.-H.; HIIPAKKA, R. A.; LIAO, S. Modulation of Endocrine Systems and Food Intake by Green Tea Epigallocatechin Gallate. **Endocrinology**, [S.L.], v. 141, n. 3, p. 980-987, 1 mar. 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/endo.141.3.7368>.

KASHYAP, B. et al. Kaempferol 3-O-rutinoside from Antidesma acidum Retz. Stimulates glucose uptake through SIRT1 induction followed by GLUT4 translocation in skeletal muscle L6 cells. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 301, p. 115788, jan. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2022.115788>.

KEARNEY, A. L. et al. Akt phosphorylates insulin receptor substrate to limit PI3K-mediated PIP3 synthesis. **Elife**, [S.L.], v. 10, 13 jul. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7554/elife.66942>.

KHAN, Mahmud T. H.; ATHER, Arjumand; PINTO, Angelo C.; MACIEL, Maria Aparecida M.. Potential benefits of the 19-nor-clerodane trans-dehydrocrotonin on the central nervous system. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 7-13, mar. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2009000100003>.

KIM, J.; WEI, Y.; SOWERS, J. R. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. **Circulation Research**, [S.L.], v. 102, n. 4, p. 401-414, 29 fev. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.107.165472>.

KIRIELLA, D. A. et al. Unraveling the concepts of distress, burnout, and depression in type 1 diabetes: a scoping review. *Eclinicalmedicine*, [S.L.], v. 40, p. 101118, out. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101118>.

KONTOANGELOS, K. et al. Burnout Related to Diabetes Mellitus: a critical analysis. **Clinical Practice & Epidemiology In Mental Health**, [S.L.], v. 18, n. 1, out. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/17450179-v18-e2209010>.

KULLAK-UBLICK G. A. Drug-Induced Cholestatic Liver Disease. In: **Madame Curie Bioscience Database [Internet]**. Austin (TX): Landes Bioscience; 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6102/>

KUO, F. Y. et al. Oral glucose tolerance test in diabetes, the old method revisited. **World Journal Of Diabetes**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 786-793, 15 jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.786>.

LADEIA, V. B. **Fatores que influenciam na não adesão ao tratamento dos usuários portadores de diabetes mellitus**. 2013. 39 f. TCC - Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.

LAMEIRAL, O. A.; OLIVEIRA, E. C. P.; BORGES, F. I. F. Fenologia e análise fitoquímica de espécies da família Euphorbiaceae do Horto de Plantas Medicinais da Embrapa Amazônia Oriental. Belém: Embrapa Amazônia Oriental, [2007].

LAZZARETTI, C.; ANTUNES, M. V.; SILVA, C. C. da; BORSOI, M.; ARDENGHI, P. G.; SUYENAGA, E. S.; GAMARO, G. D. Comparação da Resposta Inflamatória Aguda entre Animais Machos e Fêmeas da Linhagem Wistar. *Revista Estudos - Revista de Ciências Ambientais e Saúde (EVS)*, Goiânia, Brasil, v. 37, n. 2, 2011. DOI: 10.18224/est.v37i2.1484.

LENZEN, S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. **Diabetologia**, [S.L.], v. 51, n. 2, p. 216-226, dez. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>.

LIMA, G. S. **Estudo da Atividade Tripanossomicida e Leishmanicida de Extrato, Frações e Terpenos de Croton cajucara Benth**. 2014. 76 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2014.

LIN, J. D. et al. Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose Share Similar Underlying Pathophysiologies. **The Tohoku Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 212, n. 4, p. 349-357, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.212.349>.

LIN, L.-Z.; HARNLY, J. M. A Screening Method for the Identification of Glycosylated Flavonoids and Other Phenolic Compounds Using a Standard Analytical Approach for All Plant Materials. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 55, n. 4, p. 1084-1096, 27 jan. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/jf062431s>.

LOPES, B. V. **Proteínas da maquinaria de exocitose da insulina, formação do complexo snare e concentração intracelular de Ca^{2+} em Ilhotas pancreáticas de ratos jovens submetidos à desnutrição proteica na vida intrauterina e pós desmame**. 2012. 63 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal de Mato Grosso, 2012.

LOPES, D. et al. Linalool-Rich Essential Oil from Leaves of *Croton cajucara* Benth. **Journal Of Essential Oil Research**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 705-708, nov. 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/10412905.2000.9712196>.

LOUGHLIN, D. T.; ARTLETT, C. M.. Modification of Collagen by 3-Deoxyglucosone Alters Wound Healing through Differential Regulation of p38 MAP Kinase. **Plos One**, [S.L.], v. 6, n. 5, p. e18676, maio 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018676>.

MABRY, T., MARKHAM, K. R., THOMAS, M. B. **The systematic identification of flavonoids**. Springer Science & Business Media, 2012.

MACIEL, M. A. M. **Croton cajucara: uma escolha etnobotânica**, Tese (Doutorado), Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1997.

MACIEL, M. A. M. et al. Espectrometria de Massas de Diterpenos do Tipo Clerodano Isolados de Croton cajucara. **Revista Fitos**, v. 3, n. 03, p. 37-45, 1 set. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.32712/24464775.2007.81>.

MACIEL, M. A. M. et al. Estudo fitoquímico de folhas de Croton cajucara Benth e determinação da sua propriedade antioxidante. **Fitos**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 71-89, dez. 2009.

MACIEL, M. A. M. et al. Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology: a successful combination in the study of Croton cajucara. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 41-55, abr. 2000. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00159-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00159-2).

MACIEL, M. A. M. et. al. O gênero Croton e Aspectos Relevantes de Diterpenos Clerodanos. **Revista Fitos**, v. 2, n. 3, p. 54-73, 2006.

MACIEL, M. A. M. et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 429-438, maio 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422002000300016>.

MAIO, Regiane; DICH, Jane Bandeira; BURINI, Roberto Carlos. Consequências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 52-57, jan. 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032000000100011>.

MANOEUVRIER, Guillaume; BACH-NGOHOU, Kalyane; BATARD, Eric; MASSON, Damien; TREWICK, David. Diagnostic performance of serum blood urea nitrogen to creatinine ratio for distinguishing prerenal from intrinsic acute kidney injury in the emergency department. **Bmc Nephrology**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-18, 25 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0591-9>.

MARCHESINI, G. et al. Plasma Ghrelin Concentrations, Food Intake, and Anorexia in Liver Failure. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 89, n. 5, p. 2136-2141, 1 maio 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031771>.

MARDILOVICH, K., PANKRATZ, S. L., SHAW, L. M. Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. **Cell Communication And Signaling**, [S.L.], v. 7, n. 1, 17 jun. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1478-811x-7-14>.

MARTINS, J. E. C. **Plantas medicinais de uso na Amazônia**. 2. ed. Belém, PA: Cejup, 1989.

MATOS, M. C. G., BRANCHTEIN, L. O uso de antidiabéticos orais no paciente com diabetes mellitus e doença cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, n. 08, p. 1-4, 2006.

MCLELLAN, K. C. P. et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Revista de Nutrição**, [S.L.], v. 20, n. 5, p. 515-524, out. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732007000500007>.

MEDEIROS, M. I. T. **Sistemas coloidais snedds carreadores de Croton cajucara benth aplicados em modelos experimentais in vivo de analgesia, inflamação e cicatrização**. 2022. 177 f. Tese (Doutorado) – Rede Nordeste de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

MERTINS, O. et al. Caracterização da pureza de fosfatidilcolina da soja através de RMN de ^1H e de ^{31}P . **Quim. Nova**, v. 31, n. 7, p. 1856-1859, 2008.

MILECH, A.; CHACRA, A. R.; KAYATH, M. J. Revisão da hiperglicemia pós-prandial e a hipoglicemia no controle do diabetes mellitus: o papel da insulina lispro e suas pré-misturas nos picos e vales. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 423-432, out. 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302001000500004>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. **Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**, Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

MIRANDA, V. C. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Lippia organoides* Kunth in diabetic rats. **Food Science & Nutrition**, p. 1-16, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.4162>

MYERS, M G *et al.* Role of IRS-1-GRB-2 complexes in insulin signaling. **Molecular And Cellular Biology**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 3577-3587, jun. 1994. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/mcb.14.6.3577>.

NASCIMENTO, O. J. M., PUPE, C. C. B., CAVALCANTE, E.B.U.Neuropatia diabética. **Revista dor**, v. 17, p. 46–51, 2016. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160047>

NEMES, K. *et al.* Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: from molecular mechanisms to clinical implications. **World Journal Of Hepatology**, [S.L.], v. 8, n. 22, p. 924, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v8.i22.924>.

NETO *et al.* Metformina: uma revisão da literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17765/1983-1870.2015v8n2p355-362>

NISHIKAWA, T. *et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. **Nature**, [S.L.], v. 404, n. 6779, p. 787-790, abr. 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/35008121>.

OHNO, Y. *et al.* Induction of apoptosis by gallic acid in lung cancer cells. **Anticancer Drugs**, v. 9, n. 10, p. 845-851, 1999. DOI: 10.1097/00001813-199910000-00008.

OKOYE, N. N.; OKOYE, C. O. B. Anti-oxidant and Antimicrobial Flavonoid Glycosides from *Alstonia boonei* De Wild Leaves. **British Journal of Pharmaceutical Research Brazil**, v. 10, n. 6, p. 1–9, 2016.

OLIVEIRA, M. S. *et al.* Diabetes Mellitus tipo 2 - uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 5, p. 24074-24085, 2023. DOI:10.34119/bjhrv6n5-457

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diabetes**. Genebra: OMS, 2024. Disponível em: <https://www.afro.who.int/health-topics/diabetes>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diabetes**. Genebra: OMS, 2025. Disponível em: <https://www.afro.who.int/health-topics/diabetes>.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Test No. 420: Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure**. Paris: OECD Publishing, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1787/9789264070943-en>.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents**. Paris: OECD Publishing, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>. p. 229-234, mar. 2000. Elsevier BV. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00127-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00127-0).

PEREIRA J. A. *et al.* Atualizações sobre retinopatia diabética: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 49, p. e3428, 4 jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e3428.2020>

PLANTAE DATABASE. **Croton cajucara**. Disponível em: <https://plantaedb.com/taxa/phylum/angiosperms/order/malpighiales/family/euphorbiaceae/genus/croton/species/croton-cajucara?>

PRATO, S. del et al. Hepatic sensitivity to insulin: effects of sulfonylurea drugs. **The American Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 90, n. 6, p. 29-36, jun. 1991. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90415-t](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(91)90415-t).

PRESTES, C. F. et al. PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS PELOS POVOS RIBEIRINHOS EM COMUNIDADES NO MUNICÍPIO DE MANICORÉ-AMAZONAS, BRASIL. **Revista Valore**, [S. l.], v. 8, p. e-8057, 2023. Disponível em: 10.22408/rev8020231123e-8057

PROKS, P. et al. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion. **Diabetes**, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 368-376, dez. 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s368>.

PRZIBILLA, J., et al. Ca²⁺-dependent regulation and binding of calmodulin to multiple sites of Transient Receptor Potential Melastatin 3 (TRPM3). **Elsevier**, v. 73, p. 40-52, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2018.03.005>

REDA, S. Y.; CARNEIRO, P. I. B. Parâmetros físico-químicos do óleo de milho in natura e sob aquecimento calculado pelo programa PROTEUS RMN H1. **Publ. UEPG Ci**, v. 12, n. 2, p. 31-36, 2006.

REIS, J. S. et al. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 52, n. 7, p. 1096-1105, out. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008000700005>.

RODRIGUES, G. et al. Hepatic alterations and genotoxic effects of Croton cajucara Benth (SACACA) in diabetic rats. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 301-305, set. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803201000030001>

RODRÍGUEZ, J. A.; HAUN, M. Cytotoxicity of trans-Dehydrocrotonin from Croton cajucara on V79 Cells and Rat Hepatocytes. **Planta Medica**, [S.L.], v. 65, n. 6, p. 522-526, ago. 1999. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-1999-14008>.

RODRIGUEZ, J. A.; HIRUMA-LIMA, C. A.; SOUZA-BRITO, A. R. M. Antiulcer activity and subacute toxicity of trans-dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. **Hum Exp Toxicol**, V. 23, p. 455-461, 2004.

SAKAJI, V. T. **O papel do farmacêutico no cuidado do paciente Diabético**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado em Farmácia) – Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho”, 2022. Disponível em: [content \(unesp.br\)](http://content.unesp.br).

SAKAJI, V. T. **O papel do farmacêutico no cuidado do paciente Diabético**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado em Farmácia) – Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho”, 2022. Disponível em: [content \(unesp.br\)](http://content.unesp.br).

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of Croton species (Euphorbiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 1, p. 11–33, 2007.

SALIN, A. B., SOUZA, B. V., SERPA, I. Fatores que interferem na adesão ao tratamento farmacológico em portadores de diabetes mellitus tipo 2. **Editoria Científica Digital**, p. 127-142, 2021. DOI: 10.37885/210203069

SALVO, F. et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. **Bmj**, [S.L.], v. 353, p. i2231, maio 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i2231>.

- SAVI, L. A. et al. Evaluation of anti-herpetic and antioxidant activities, and cytotoxic and genotoxic effects of synthetic alkyl-esters of gallic acid. **Arzneimittelforschung**, v. 55, n. 1, p. 66-75, 2005. DOI: 10.1055/s-0031-1296825.
- SEINO, S., MIKI, T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. **Elsevier**, v. 81, n. 2, p. 133-176, 2003. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6107\(02\)00053-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6107(02)00053-6).
- SERGI, D. et al. Mitochondrial (Dys)function and Insulin Resistance: from pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 10, p. 1-12, mai. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.00532>.
- SHAH, R.; GRANT, L. M.; JOHN, S. Cholestatic Jaundice. In: **StatPearls [Internet]. Treasure**, jan. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482279/>
- SILVA, F. R. A. da. Diabetes Mellitus Tipo 2 em Idosos: Um Estudo Sobre Prevalência e Medidas de Controle. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 8, p. 4073-4085, 2024.
- SILVA, H. H. G. DA . et al.. Atividade larvicida de taninos isolados de *Magonia pubescens* St. Hil. (Sapindaceae) sobre *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 5, p. 396–399, 2004.
- SILVA, J. C. et al. Hipoglicemiantes orais na gestação: metformina versus glibenclamida. **FEMINA**, v. 37, n. 12, 2009.
- SILVA, R. M. et al. Cardiovascular effects of trans-dehydrocrotonin, a diterpene from *Croton cajucara* in rats. **Vascular Pharmacology**, v. 43, n. 1, p. 11-18, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2005.02.015>.
- SILVA, Regilane M et al. The lipid-lowering effect of trans-dehydrocrotonin, a clerodane diterpene from *Croton cajucara* Benth. in mice fed on high-fat diet. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 535-539, 1 abr. 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1211/0022357011775640>.
- SIQUEIRA, João Batista de Vasconcellos et al. Uso de plantas medicinais por hipertensos e diabéticos de uma estratégia saúde da família rural. **Revista Contexto & Saúde**, [S. l.], v. 17, n. 32, p. 33–45, 2017. Disponível em: 10.21527/2176-7114.2017.32.33-45.
- SOARES, A. A. et al. Fatores desencadeantes para limitações sociais e saúde mental em diabéticos. **Revista Ciência Plural**, v. 8, n. 3, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.21680/2446-7286.2022v8n3ID24746>.
- SOARES, E. I. S. et al. Papel do estresse oxidativo na patogenia do diabetes mellitus e doenças metabólicas. **International Journal of Development Research**, v. 12, n. 10, p. 59664-59667, 2022. Disponível em: <https://www.journalijdr.com/sites/default/files/issue-pdf/25588.pdf>
- SOARES, M. DO C. P. Would *Sacaca*, *Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae) be an hepatotoxic plant like *Germander*, *Teucrium chamaedrys* L. (Labiatae)? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, p. 96–97, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000700016>
- SOUSA-BRITO, A. R. M. et al. Antiulcerogenic activity of *trans*-dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. **Planta Med**, v. 64, p. 126-129, 1998.
- SOUZA, A. K. A., ARAUJO, I. C. R., OLIVEIRA, F. S. Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. **Revista de Ciências Médicas**, v. 30, 2021. DOI: <https://doi.org/10.24220/2318-0897v30e2021a5075>
- SOUZA, C. T. Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada a obesidade. **HU Revista**, [S. l.], v. 44, n. 2, p. 211–220, 2019. Disponível em: 10.34019/1982-8047.2018.v44.16950.

SOUZA-MOREIRA, Tatiana M. et al. Friedelin Synthase from *Maytenus ilicifolia*: leucine 482 plays an essential role in the production of the most rearranged pentacyclic triterpene. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-13, 22 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1038/srep36858>.

SULIS, P. M., et al. Sulfonyl(thio)urea derivative induction of insulin secretion is mediated by potassium, calcium, and sodium channel signal transduction. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 7, p. 10138-10147, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.27680>

TAVARES, Marcelo Caetano de Azevêdo et al. Análise da percepção dos diabéticos tipo 2 sobre a doença e o tratamento. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 6, n. 2, 2016.

THORENS, B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. **Diabetologia**, [S.L.], v. 58, n. 2, p. 221-232, 25 nov. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-014-3451-1>.

TIEPPO, M. **Croton cajucara Benth (SACACA) uma planta da Amazonia: avaliação de seu potencial antioxidante**. 2007. 65 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/12640>.

TOMÁS, Eva; LIN, Yen-Shou; DAGHER, Zeina; SAHA, Asish; LUO, Zhijun; IDO, Yasuo; RUDERMAN, Neil B.. Hyperglycemia and Insulin Resistance: possible mechanisms. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 967, n. 1, p. 43-51, jun. 2002. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04262.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12079834/>.

TREMBLAY, F. Translocação defeituosa de GLUT4 induzida por insulina no músculo esquelético de ratos alimentados com alto teor de gordura está associada a alterações nas atividades da Akt/proteína quinase B e da proteína quinase C atípica (ζ/λ). **Diabetes**, v. 50, n. 8, p. 1901-1910, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1901>

TRINDADE, M. J. S., LAMEIRA, O. A. Espécies de interés de familia Euphorbiaceae en Brasil. **Rev Cubana Plant Med.**, Havana, n. 19, v. 4, p. 292-309, 2014.

TRINDADE, M. J. S.; LAMEIRA, O. A. Espécies úteis da família Euphorbiaceae no Brasil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, [S. L.], v. 1, n. 19, p. 292-309, 2019. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubplamed/cpm2014/cpm144b.pdf>. Acesso em: 21/03/2023

TSUKUMO, D. M. et al. Loss-of-function mutation in toll-like receptor 4 prevents diet-induced and insulin resistance. **Diabetes**, v. 56, n. 8, p. 1986-1988, 2007. DOI: 10.2337/db06-1595

UMANE. Prevalência de diabetes no Brasil chega a mais de 10% dos adultos nas capitais. **Observatório APS**, 2023. Disponível em: <https://biblioteca.observatoriodaaps.com.br/blog/prevalencia-de-diabetes-no-brasil/>

VALESI, A. et al. Methylated flavonoids in *Larrea cuneifolia*. **Phytochemistry**, v. 11, p. 2821–2826, 1972.

VAN DEN BERG, M.E. **Plantas medicinais da Amazônia: contribuição ao seu conhecimento sistemático**. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, 1993.

VEIGA, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura?. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519–528, maio 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000300026>

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas**. 2nd Edition, Berlin: Springer-Verlag, 1996. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-00574-9>.

WAKI, H., TONTONZOZ, P. Endocrine functions of adipose tissue. **Annu Rev Pathol**, v. 2, p. 31-56, 2007. DOI: 10.1146/annurev.pathol.2.010506.091859

WOLLENWEBER, E.; YATSKIEVYCH, G. Flavonoides en la resina foliar de *Flourensia resinosa*, compuesta endemica de Hidalgo, Mexico. **Rev. Latinoamer. Quim**, v. 16, p. 45-46, 1985.

WRONKA, M. *et al.* The Influence of Lifestyle and Treatment on Oxidative Stress and Inflammation in Diabetes. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 24, p. 15743, 12 dez. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232415743>.

XU, F.; ZHANG, C.; GRAVES, D. T. Abnormal Cell Responses and Role of TNF- α : math xmlns. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2013, p. 1-9, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/754802>.

YANG, Y. *et al.* Mechanisms of Kaempferol in the treatment of diabetes: a comprehensive and latest review. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-1, 7 set. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.990299>.

YE, W. *et al.* Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. **Bmj**, [S.L.], 25 maio 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>.

YUNG-HSI K., RICHARD A. H., SHUTSUNG L. Modulation of Endocrine Systems and Food Intake by Green Tea Epigallocatechin Gallate. **Endocrinologia**. 3. ed. 2000. <https://doi.org/10.1210/endo.141.3.7368>

ZABISKY, L. F. R. **Caracterização fitoquímica e citotóxica das folhas de *Syzygium umini* (L.) Skeels e avaliação de suas capacidades antioxidantes e antiglicantes, bem como de seu potencial de inibição das enzimas digestivas relacionadas com o Diabetes mellitus tipo 2.** 2018. 58 f. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado em Biotecnologia) – Curso de Biotecnologia, Instituto de Biotecnologia, Universidade Federal de Uberlândia, 2018.