



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS PROFISSIONAL

**ANÁLISE DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS
APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE *Curcuma longa* EM RATOS
DIABÉTICOS**

BRENDA PINTO DE MORAES

BELÉM - PARÁ
2017

BRENDA PINTO DE MORAES

**ANÁLISE DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO DE *Curcuma longa* EM RATOS DIABÉTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Análises Clínicas Profissional (MacPro) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA) como requisito para a obtenção do título de Mestre em Análises Clínicas.

Orientador: Professor Dr. Moisés Hamoy.

BELÉM – PARÁ
2017

BRENDA PINTO DE MORAES

**ANÁLISE DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO DE *Curcuma longa* EM RATOS DIABÉTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Análises Clínicas Profissional (MacPro) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA) como requisito para a obtenção do título de Mestre em Análises Clínicas.

Orientador:

Prof. Dr. Moisés Hamoy.
Instituto de Ciências Biológicas - UFPA

Banca examinadora:

Prof. Dr. José Ricardo dos Santos Vieira.
Instituto de Ciências Biológicas - UFPA

Prof.^a Dr.^a. Vanessa Jóia de Mello.
Instituto de Ciências Biológicas - UFPA

Prof.^a Dr.^a. Barbarella de Matos Macchi.
Instituto de Ciências Biológicas - UFPA

Prof. Dr. Rommel Mário Rodrigues Burbano. (Suplente)
Instituto de Ciências Biológicas – UFPA

Belém, 05 de dezembro 2017.

Dedico este trabalho aos meus pais e irmãos
que sempre me incentivaram e nunca me
deixaram desistir dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade de mais um sonho realizado e a minha Mãezinha por sempre guiar meus caminhos e me proteger.

À minha mãe Márcia, por toda paciência e esforço, dedicando-se ao máximo para que eu continuasse nesta jornada. Obrigada mãe por confiar em mim, por me ensinar a lutar pelos meus objetivos e por incentivar meus estudos. Foi vendo você lutar que aprendi a enfrentar as dificuldades da vida. Você é tudo para mim e eu te amo muito.

Ao meu pai Marco Antônio, por me incentivar a cursar o que eu realmente queria. Você foi essencial na hora da minha escolha. Obrigada por me ajudar da maneira que foi possível e obrigada por estar ao meu lado e confiar nas minhas escolhas, acreditando sempre que eu seria capaz de alcançar meus sonhos.

À minha tia Nazaré, por toda dedicação, tempo e confiança que a mim foi depositado. Por sempre ajudar nos meus estudos, acreditando que eu seria capaz de conquistar meus sonhos. Obrigada tia por me ajudar nesta longa jornada desde quando eu era criança.

Aos meus tios Albélio e Glória, que hoje não estão mais presentes, mas que fizeram de tudo para me ajudar e continuam presente no meu coração, deixo aqui o meu agradecimento. Vocês foram essenciais na minha vida e na minha caminhada, devo muito a vocês e sei que mesmo de longe, ainda olham por mim.

Aos meus irmãos Bruno e Lavínia, vocês são meus amores e tudo para mim, meu porto seguro nos momentos de dificuldade e as pessoas que eu sempre posso contar. Obrigada por tudo.

Gostaria de agradecer também aos meus amigos Marcus e Fernanda, por todo apoio, carinho e conselhos nos momentos difíceis. Agradeço a Deus por ter tido a oportunidades de conhecê-los.

Aos profissionais do laboratório de Análises Clínicas do Instituto de Ciências Biológicas e do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais pela oportunidade de desenvolvimento deste trabalho, o meu muito obrigada.

Ao meu orientador Moisés Hamoy, pela dedicação, confiança, conhecimentos e paciência durante este tempo. E a todos os que me ajudaram no desenvolvimento deste trabalho, e que me incentivaram a prosseguir nesta jornada fossem quais fossem os obstáculos.

RESUMO

O *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença crônica sistêmica decorrente da deficiência relativa ou absoluta da insulina, que compromete o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, representando um grande problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. Devido necessidade de estratégias terapêuticas complementares no tratamento do DM pode torna-se comum o uso de produtos naturais e plantas medicinais por pacientes diabéticos no auxílio do controle da glicemia crônica ou sua prevenção, retardando o aparecimento de complicações da doença como a dor aguda e crônica decorrente do processo inflamatório constante fazendo com que esse paciente possa vir a utilizar, dentre outros medicamentos o fitoterápico Motore®, que possui ação anti-inflamatória, antioxidante e analgésica, contendo extrato seco de *Curcuma longa*, utilizado para o tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide. **Objetivo:** este trabalho tem como objetivo, avaliar as principais alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos após a administração de *Curcuma longa* em ratos diabéticos e não diabéticos. **Métodos:** trata-se de um estudo analítico transversal composto por 36 ratos machos, *Wistar* com 1 ano de idade, divididos em 4 grupos, sendo 2 grupos compostos por ratos não diabéticos com e sem o tratamento com o fitoterápico e 2 grupos de ratos diabéticos com e sem o fitoterápico. **Resultados:** os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando o programa *BioEstat* 5.3 através na análise do teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$) e o teste Shapiro-Wilk para comparação das médias e erro padrão da média entre os grupos de animais. **Conclusão:** pode-se concluir que o extrato de *Curcuma longa* tem capacidade de alterar os parâmetros hematológicos e bioquímicos apresentando grande potencial dentro da área de pesquisa sobre plantas medicinais.

Palavras-chave: *Curcuma longa*; fitoterapia; *Diabetes mellitus*; hematologia e bioquímica.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic systemic disease due to the relative or absolute deficiency of insulin, which impairs the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, representing a major public health problem in both developed and developing countries. Due to the need for complementary therapeutic strategies in the treatment of DM, the use of natural products and medicinal plants by diabetic patients can be used to aid in the control of chronic glycemia or its prevention, thus delaying the onset of complications of the disease, such as acute and chronic pain due to the constant inflammatory process, allowing the patient to use, among other medications, the phytotherapeutic Motore®, which has anti-inflammatory, antioxidant and analgesic action, containing dry extract of *Curcuma longa* used for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. **Objective:** This study aims to evaluate the main changes in hematological and biochemical parameters after administration of *Curcuma longa* in diabetic and non-diabetic rats. **Methods:** This is a cross-sectional analytical study composed of 36 male rats, 1-year-old *Wistar*, divided into 4 groups, 2 groups composed of non-diabetic rats with and without treatment with the phytotherapeutic and 2 groups of diabetic rats with and without the phytotherapeutic. **Results:** The data obtained were statistically analyzed using the *BioEstat* 5.3 program through the analysis of the Anova test one criterion, and later the Tukey test with a 95% confidence interval ($p \leq 0.05$) and the Shapiro-Wilk test for comparison of means and standard error of mean between groups of animals. **Conclusion:** it can be concluded that the extract of *Curcuma longa* has the capacity to alter the hematological and biochemical parameters presenting great potential within the area of research on medicinal plants.

Keywords: *Curcuma longa*; Phytotherapy; *Diabetes mellitus*; hematology and biochemistry.

SUMÁRIO

	Páginas
1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	12
2.1. EPIDEMIOLOGIA	12
2.2. FISIOPATOLOGIA DO <i>Diabetes mellitus</i> (DM)	13
2.2.1. Diabetes Tipo 1 (DM 1)	13
2.2.2. Diabetes Tipo (DM 2)	13
2.3. PRINCIPAIS PATOLOGIAS ASSOCIADAS AOS PACIENTES DIABÉTICOS	14
2.4. <i>Curcuma longa</i>	15
2.5. FITOTERÁPICO MOTORE®	17
3. JUSTIFICATIVA	18
4. OBJETIVOS	19
4.1. OBJETIVO GERAL	19
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
5. METODOLOGIA	20
5.1. ASPECTO ÉTICO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	20
5.2. INDUÇÃO A <i>Diabetes mellitus</i>	20
5.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	20
5.4. COLETA DE SANGUE	21
5.5. ANÁLISE HEMATÓLOGICA	21
5.6. ANÁLISE BIOQUÍMICA	22
5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
6. RESULTADOS	23
6.1. PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	23
6.1.1. Eritrócitos	23
6.1.2. Hematócrito	24
6.1.3. Hemoglobina	24
6.1.4. VCM	25
6.1.5 CHCM	26
6.1.6 HCM	27
6.1.7 RDW	28

6.2. LEUCOGRAMA	29
6.2.1. Leucócitos Totais	29
6.2.2. Linfócitos	30
6.2.3. Monócitos	31
6.2.4. Neutrófilos	32
6.2.5. Eosinófilos	33
6.3. PLAQUETOGRAMA.....	33
6.3.1. Plaquetas Totais	33
6.3.2. VPM	34
6.3.3. PDW	34
6.3.4. PCT	34
6.4. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	35
6.4.1. Perfil Glicêmico	35
6.5. PERFIL LIPÍDICO	35
6.5.1. Colesterol Total	35
6.5.2. Triglicerídeos	36
6.5.3. HDL-c	36
6.5.4. LDL-c	37
6.5.5. VLDL-c	37
6.6. PERFIL RENAL	37
6.6.1. Ureia	37
6.6.2. Creatinina	38
6.6.3. Ácido Úrico	38
6.7. PERFIL HEPÁTICO	39
6.7.1. Proteínas Totais	39
6.7.2. AST	40
6.7.3. ALT	40
7. DISCURSSÃO	42
8. CONCLUSÃO	46
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXO I - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	60
ANEXO II - VALORES DE REFERÊNCIA DE RATOS WISTAR	54

1. INTRODUÇÃO

O uso das plantas para fins medicinais para atenuar, prevenir ou curar doenças é utilizada desde os tempos antigos. Em 3.000 a.C., na China já existiam farmacopeias que compilavam as ervas e as suas indicações terapêuticas, já no Egito foram encontrados pelo menos 700 tipos de drogas para uso medicinal relatados num papiro de 1.500 anos a.C. e entre 460-377 a.C., Hipócrates descreveu seus conhecimentos médicos, nos quais haviam recomendações de uso e indicações de plantas para cada tipo de doença (REZENDE & COCCO, 2002).

No Brasil, a utilização das plantas medicinais é de grande importância tanto nos aspectos medicinais, como culturais, principalmente devido a sua biodiversidade, no qual o uso de plantas para fins medicinais, vem da sabedoria popular através dos povos indígenas e também através da contribuição dos negros e europeus que na época da colonização do país recorriam ao uso das ervas aliviar sintomas ou curar determinada doença (ROSA, *et al.*, 2012).

De acordo com o tipo de planta medicinal, pode-se utilizar diversas partes, como: as raízes, cascas, folhas, frutos e sementes, dependendo também dos diferentes modos de preparo como forma terapêutica (REZENDE & COCCO, 2002). Alguns exemplos importantes de plantas medicinais na nossa região são: o guaraná (*Paullinia cupana*), jambu (*Spilanthes acmella*), unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*) e a copaíba (*Copaifera sp.*) (GURIB-FAKIM, 2006). Contudo, o termo fitoterápico surgiu para designar medicamentos produzidos a partir dessas plantas medicinais como matéria-prima, podendo ser extraído sua propriedade terapêutica através do extrato da planta, do óleo, sumo ou tintura, dependendo das características de cada uma (MATOS, 1998).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2002), a fitoterapia é importante, uma vez que é uma alternativa viável para as populações de países em desenvolvimento, tendo 80% da população desses países utilizando práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde. Por isso, a OMS recomenda o uso de políticas nacionais para regulamentação desses produtos, tornando importante a farmacovigilância, ciência que se refere à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a esses medicamentos, monitorando e avaliando riscos e benefícios, visando assegurar a qualidade, segurança e eficácia compatíveis com seu uso racional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; OMS, 2003; ANVISA, 2009).

Devido a crescente aceitação da fitoterapia por profissionais de saúde da atenção básica e o aumento do seu uso pela população, torna-se necessário a atenção dirigida da

farmacovigilância, pois o uso descontrolado de produtos naturais pode representar um risco para a saúde da população, uma vez que as plantas medicinais e fitoterápicos representam misturas complexas de substâncias que podem muitas vezes interagir com outras e ter um efeito adverso. Por isso, a importância de trabalhos e estudos que elucidam os seus efeitos (HOMAR, 2005; GUIMARÃES *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2008).

No Brasil, em 2006 foi publicada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Decreto nº 5.813/2006), com diretrizes detalhadas no Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (Portaria Interministerial nº 2.960/2008) tendo como objetivo garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Segundo Rizvi e Mishra (2013), a OMS listou 21.000 plantas medicinais atribuídas a diversas patologias em todo mundo, deste total, 800 foram consideradas com potencial antidiabético. Devido a necessidade de estratégias terapêuticas complementares, o uso de produtos naturais é muito comum por esses pacientes diabéticos no tratamento da doença e seus sintomas como meio alternativo que além de auxiliar no controle da glicemia crônica ou sua prevenção, pode retardar o aparecimento das complicações da doença como a dor aguda e crônica decorrente do processo inflamatório (NEGRI, 2005; RATES, 2001). As propriedades benéficas encontradas em algumas plantas para o controle do metabolismo de carboidratos, a liberação da insulina, a prevenção e restauração da integração e função das células pancreáticas, além de melhorar a captação e utilização da glicose, torna as plantas medicinais uma excelente fonte de pesquisa como modelo terapêutico (ROCHA *et al.*, 2006).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. EPIDEMIOLOGIA

O *Diabetes mellitus* (DM) representa um grande problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. No Brasil, acredita-se que sejam diagnosticados 65mil novos casos a cada ano de *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), na infância e adolescência (WILD *et al.*, 2004).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2016), estima-se que 16 milhões de brasileiros adultos tenham *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), sendo maior o número de casos em mulheres (8,8%) que em homens (7,4%). Segundo Wild e colaboradores (2004), em 2030, o número de indivíduos com diabetes chegará a 366 milhões. Este aumento de pessoas diabéticas está associado a diversos fatores, tais como: o envelhecimento populacional; estilo de vida; falta de atividade física e o péssimo hábito alimentar relacionado a obesidade (CAROLINO *et al.*, 2008). Sendo a obesidade, segundo a literatura, o principal fator que desencadeia a resistência insulínica (CNOP *et al.*, 2002) (Figura 1).

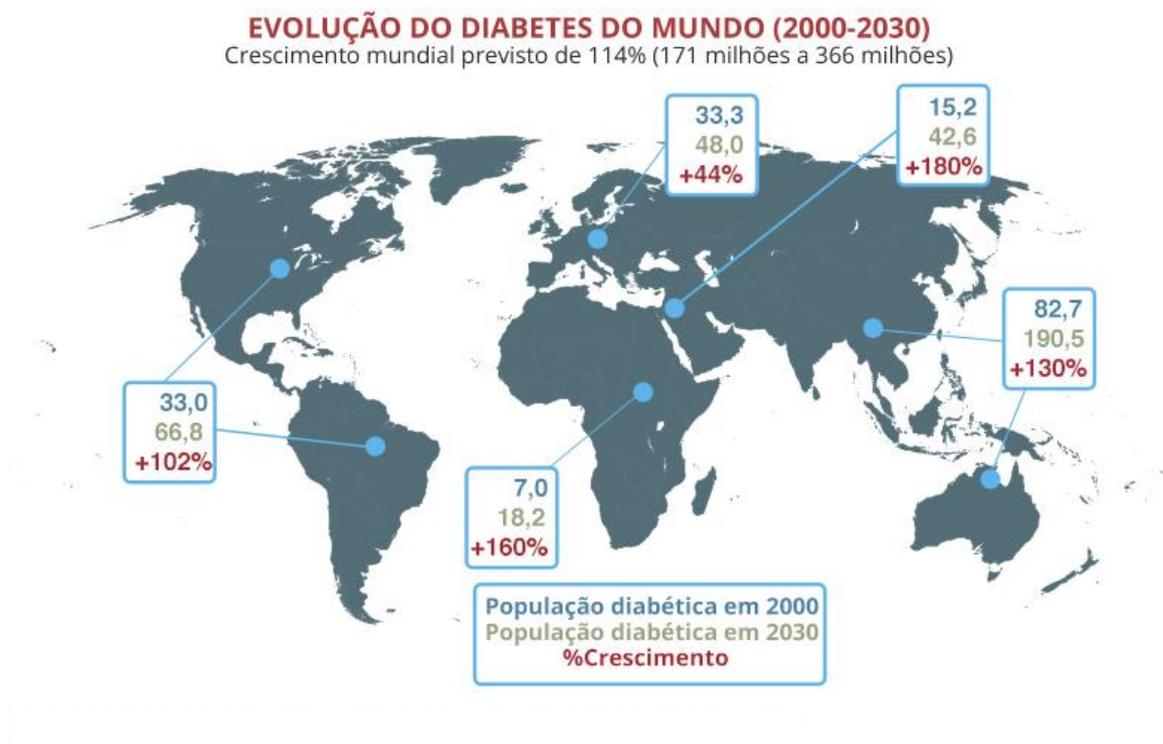


Figura 1: Evolução do diabetes no mundo (2000 – 2030).

Fonte: http://www.int/diabetes/facts/word_figures/en/. Acesso em 20/06/2017.

2.2. FISIOPATOLOGIA DO *Diabetes mellitus* (DM)

O *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença crônica sistêmica decorrente de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina, que compromete o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Esse comprometimento metabólico é causado pela hiperglicemia resultante da ausência da secreção de insulina ou da resistência a sua ação nos tecidos (PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005; PINTO *et al.*, 2009).

2.2.1. Diabetes Tipo I (DM1)

O diabetes tipo 1, ocorre devido a produção de auto anticorpos contra as células β das ilhotas de Langherans, fazendo com que o indivíduo não produza insulina, levando ao aumento no nível de glicose no sangue (SMELTZER & BARE, 2002). Entre os principais autos anticorpos envolvidos nesse tipo de diabetes, destaca-se o ácido glutâmico descarboxilase (GAD), uma enzima que se concentra seletivamente em terminações nervosas GABAérgicas e, fora do sistema nervoso central, nas células beta pancreáticas catalisando a formação do ácido gama-aminobutírico (GABA) um neurotransmissor inibidor (WOO *et al.*, 2000). O GAD possui duas isoformas expressas nos tecidos, o GAD65 e o GAD67, sendo o GAD65 predominante nas ilhotas de Langherans (FERNANDES *et al.*, 2005).

Outros anticorpos envolvidos no DM 1 são o anti-insulina e o anticorpo anti-ilhota pancreática que reconhecem receptores de membrana do tipo proteína tirosina fosfatase (PTP – protein tyrosine phosphatases) detectados após o aparecimento do anticorpo anti-GAD, confirmando este tipo de diabetes que envolverá também a interação de diferentes subpopulações de linfócitos e células apresentadoras de antígenos (BARKER *et al.*, 2004 EISENBARTH & MCCULLOCH, 2007).

2.2.2. Diabetes Tipo II (DM2)

Com relação ao diabetes tipo 2 (DM2), este tem como principal característica a resistência das células alvo à insulina circulante resultando na diminuição desta nos órgãos periféricos levando a hiperglicemia e a glicotoxicidade, responsável pelo estresse oxidativo crônico a nível tecidual (GROSS *et al.*, 2000). A resistência insulínica está associada a uma série de alterações que aumentam o risco para doenças cardiovasculares, aumento do colesterol total e triglicérides, do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), redução do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), aumento de fibrinogênio, da disfunção endotelial e do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) (GROSS *et al.*, 2000). Este tipo

de diabetes está associado a fatores genéticos e/ou fatores ambientais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

2.3. PRINCIPAIS PATOLOGIAS ASSOCIADAS AOS PACIENTES DIABÉTICOS

O DM é uma das principais causas da insuficiência renal, sendo a causa mais comum de doença renal crônica, alterando predominantemente a filtração glomerular, causando proteinúria nefrótica, edema, hipertensão arterial e glomerular (GROSS *et al.*, 2005; KOPPLE & MASSRY, 2006). A insuficiência renal altera a homeostase levando a complicações como a anemia, desnutrição, acidose metabólica, e doenças cardiovasculares, além de diminuir a velocidade de degradação da insulina (BASTOS *et al.*, 2004; BATISTA *et al.*, 2005; KOPPLE & MASSRY, 2006).

A cetoacidose diabética é uma complicação aguda que ocorre principalmente em pacientes com DM1 e é caracterizada por hiperglicemia, desidratação e cetose, decorrente da deficiência relativa ou absoluta da insulina devido ao excesso dos hormônios contrarreguladores da glicose, o glucagon e o cortisol (KITABCHI *et al.*, 2009). Segundo Neto & Pires, (2010) pacientes com cetoacidose diabética e com estado hiperglicêmico hiperosmolar - que são complicações agudas graves que podem ocorrer durante a evolução do Diabetes mellitus -, apresentam leucocitose devido ao aumento da intensa atividade adrenocortical.

Em relação ao diabetes DM2, a mortalidade está associada principalmente a eventos cardiovasculares, podendo ocorrer complicações microvasculares como a retinopatia, que é a principal causa de cegueira adquirida, nefropatia, responsável pelo aumento dialises e transplantes e as neuropatias, que são complicações crônicas que acometem o sistema nervoso periférico, causando dores intensas e diminuição da sensibilidade (LAAKSO, 1997; YAMADA *et al.*, 2000; NASCIMENTO *et al.*, 2016). Além de complicações macrovasculares como a doença arterial coronariana, que é a primeira causa de mortalidade nesses indivíduos, o acidente vascular cerebral e a doença arterial obstrutiva periférica (MOCZULSKI & GRZESZCZAK, 2002).

Podem ocorrer alterações relacionadas ao endotélio, que é constituído por uma camada interna dos vasos sanguíneos, que modula funções variadas, como inflamação, coagulação e controle de fluxo sanguíneo local (MOCZULSKI & GRZESZCZAK, 2002). As alterações no endotélio promovem a ativação do processo inflamatório, e associados a outros fatores como hipertensão e a dislipidemia, comuns em pacientes diabéticos, favorece a formação de placas ateroscleróticas (GRANT, 2007). A lesão vascular, pode levar a um estado de adesão

plaquetária e ao aumento da agregação dessas plaquetas, uma vez que o aumento do efeito osmótico da glicose favorece a propensão das plaquetas agregarem e desgranularem, mesmo que o número de plaquetas circulantes nos indivíduos diabéticos seja normal, este não apresenta diferença quantitativa das plaquetas quando comparado a indivíduos não diabéticos (OUVIÑA *et al.*, 2001; KEATING *et al.*, 2003).

Em relação aos fatores de coagulação, pacientes do DM2 apresentam valores aumentados de fator VII da cascata de coagulação, ocorrendo também alterações no complexo fator VIII/ Fator de Von Willebrand que pode estar aumentado nesses indivíduos (TRIPODI & MANNUCCI 2001). Estas alterações podem estar relacionadas à presença da disfunção endotelial ou ao processo inflamatório nesses indivíduos, uma vez que o FVW é uma proteína da fase aguda sintetizado nas células endoteliais e no megacariócito, mediando a adesão das plaquetas ao subendotélio lesado, funcionando como ponte entre os receptores das plaquetas glicoproteína Ib e glicoproteína IIb/IIIa e ao subendotélio lesado (MEIGS *et al.*, 2000; GRANT, 2007). O fator VIII talvez aumente devido ao aumento do FVW, que é a proteína carreadora deste fator, sendo que a sua síntese não é alterada pela inflamação (ASO *et al.*, 2000; LILLICRAP, 2008).

A inflamação é comum em pacientes diabéticos devido ao estado inflamatório subclínico constante, aumentando citocinas pró-inflamatórias como a resistina, que em níveis elevados está associada à resistência insulínica, mediante ao prejuízo na sinalização de insulina e captação de glicose, além do aumento de TNF- α responsável inicialmente necrose de tumores com ação pró-inflamatória e da interleucina 6 (IL-6) que suprime a expressão de receptores e sinalizadores da insulina, e níveis plasmáticos diminuídos de adiponectina, uma adipocina com efeitos antiinflamatório e antidiabético significativamente menor em indivíduos com DM2 (DUNCAN & SCHMIDT 1999, SPRANGER *et al.*, 2003; KERSHAW *et al.*, 2004; JUGE-AUBRY, 2005; TILG, 2006, ANTUNA-PUENTE *et al.*, 2008).

2.4. *Curcuma longa*

A *Curcuma longa* é o nome científico dado a cúrcuma, açafrão-da-índia ou também açafroeira, açafrão-da-terra, entre outros, dependendo da região do Brasil, pertencente à família *Zingiberaceae*, classificado como planta condimentar (CORT, 1974). Para o fitoterápico, utiliza-se o rizoma da *Curcuma longa* que possui coloração esbranquiçada ou acinzentada e internamente apresenta coloração amarelada constituída de 6,3% de proteínas, 5,1% de lipídeos, 3,5% de minerais, 69,4% de carboidratos e 13,1% de água (CHATTOPADHYAY *et al.*, 2004).

A cúrcuma, apresenta baixa biodisponibilidade, independente da dose administrada, sendo absorvida pela via oral, apresentando rápido metabolismo e eliminação (ANAND *et al.*, 2007). Estudos demonstram que sua concentração sérica, geralmente atinge pico de 1-2 h após a ingestão oral, diminuindo gradualmente dentro de 12h e ensaios com animais determinaram que cerca de 40% a 75% da *curcumina* ingerida é excretada nas fezes (ANAND *et al.*, 2007; AGGARWAL & HARIKUMAR 2009).

Segundo Ramaswamy & Banerjee (1948) por meio da avaliação da atividade antioxidante de várias espécies, verificou-se que a cúrcuma foi a segunda colocada entre as mais potentes, constatado também que o pigmento fenólico *curcumina*, presente na cúrcuma, é o responsável pela atividade antioxidante que tem sido atribuído a seus grupos hidroxil e metóxi (Figura 2).

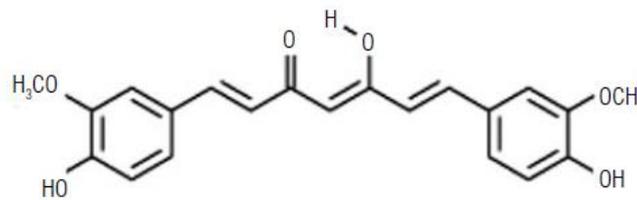


Figura 2: Estrutura química da curcumina.

Fonte: Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas, Química Nova, 2015. Acesso em 20/06/2017.

A *curcumina* sequestra os radicais livres e inibe a peroxidação lipídica, agindo na proteção das macromoléculas, incluindo o DNA, dos danos oxidativos (BIANCHI & ANTUNES, 1999). Diversos estudos caracterizam a ação anti-inflamatória da *curcumina*, aliada a ação antibacteriana, antiviral, antifúngica, antitumoral e antioxidante (RAMADAN, 2011). Estudos demonstram que sua ação anti-inflamatória está associada a diferentes mecanismos sobre a cascata do ácido araquidônico, inibindo diversas moléculas envolvidas na inflamação, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B), ativado por diversos estímulos como: citosinas pró-inflamatórias, células T e células B, lipopolissacarídeo (LPS), proteínas virais, bactérias, estresse físicos e químicos, inibindo também a expressão de genes induzidos por este fator de transcrição, como as proteínas cicloxigenase 2 (COX-2) presentes na inflamação; além de agir na síntese do óxido nítrico induzível (iNOS), radical livre sintetizado por macrófagos envolvidos no processo inflamatório, câncer e outras condições patológicas; agir na proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), importante para ligação e recrutamento de leucócitos circulantes e para a redução da COX-2; na molécula de adesão intracelular (ICAM-1); fator de

necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e interferon- γ (INF γ). (ROSA, 2009; BARBOSA *et al.*, 2010; ALONSO 2016).

Segundo Bastos (2009), sugere-se que o efeito anti-inflamatório da *curcumina* se deva, em parte, à sua capacidade de “sequestrar” espécies reativas de oxigênio em situações de estresse oxidativo celular. A *curcumina* também é capaz de inibir a degradação e fosforilação do IKB- α induzida pelo TNF- α , o que indica que o composto bioativo também atua em etapas que precedem a fosforilação do IKB- α . Além disso, é capaz de inibir a ativação do fator de transcrição AP-1, frequentemente associado à resposta inflamatória (HATCHER, 2008).

Outro efeito encontrado fora a redução da hepatotoxicidade induzida por tetracloreto de carbono e ação reparativa sobre a função hepática mediante a prevenção de redução de enzimas hepáticas antioxidantes (aspartato e alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase) durante o estresse oxidativo (BARBOSA *et al.*, 2010). Além da forte atividade inibitória a contra a agregação plaquetária mediada pelo colágeno, mostrando, porém, fraca ou ausência de efeitos inibitórios contra o Fator de Agregação Plaquetária (PAF) ou a trombina (LEE, 2006).

2.5. FITOTERÁPICO MOTORE®

O Motore®, medicamento utilizado neste trabalho, é um fitoterápico de uso adulto e oral composto por cápsulas com 250 mg de extrato seco de *Curcuma longa* (equivalente a 50 mg de curcuminoides), contendo em sua composição a curcumina, utilizado para o tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide, possuindo ação anti-inflamatória, antioxidante e analgésica (ARAÚJO & LEON, 2001).

3. JUSTIFICATIVA

Devido a necessidade de estratégias complementares no tratamento da *Diabetes mellitus* e o aumento do uso da fitoterapia pela população, bem como a sua crescente aceitação por profissionais da saúde da atenção básica, pode ser que o paciente diabético recorra ao uso de fitoterápicos como os de ação anti-inflamatória como um aliado no tratamento de alguns sintomas da diabetes, uma vez que, uma das alterações pertinentes associada ao paciente diabético ocasionado pela hiperglicemia, é a presença de um estado inflamatório subclínico decorrente da alta produção de citocinas pró-inflamatórias, que se correlaciona com as complicações crônicas da doença.

O fitoterápico de ação anti-inflamatória utilizado neste trabalho, possui extrato seco de *Curcuma longa*, contendo em sua composição a curcumina. A curcumina vem sendo extensivamente estudada devido à suas inúmeras atividades farmacológicas, incluindo a ação antioxidante, antifúngica, anti-inflamatória, antitumoral, antiviral, cicatrizante, antioxidante, hipoglicemiante, imunomoduladora, entre outras, apresentando grande potencial dentro da área de pesquisa sobre plantas medicinais e fitoterápicos. Neste sentido, a pesquisa tem como enfoque principal, ampliar os conhecimentos sobre as principais alterações desencadeadas tanto nos parâmetros hematológicos, quanto nos parâmetros bioquímicos, que são pouco elucidadas após a administração deste fitoterápico. Deste modo, o presente estudo contribuirá com novas informações sobre os efeitos fisiológicos deste medicamento, bem como seu uso de maneira racional pelo paciente.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

- Avaliar alterações nos parâmetros hematológicos e nos parâmetros bioquímicas após a administração de *Curcuma longa* em ratos diabéticos e ratos não diabéticos.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar o perfil hematológico de ratos diabéticos e ratos não diabéticos após o tratamento com *Curcuma longa*.
- Avaliar o perfil glicêmico de ratos diabéticos e ratos não diabéticos após o tratamento com *Curcuma longa*.
- Avaliar o perfil lipídico de ratos diabéticos e ratos não diabéticos após o tratamento com *Curcuma longa*.
- Avaliar a função renal de ratos diabéticos e ratos não diabéticos após o tratamento com *Curcuma longa*.
- Avaliar a função hepática de ratos diabéticos e ratos não diabéticos após o tratamento com *Curcuma longa*.

5. METODOLOGIA

5.1. ASPECTO ÉTICO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O presente trabalho trata-se de um estudo analítico transversal aprovado pelo Comitê de Ética Em Pesquisa Com Animais de Experimentação da Universidade Federal do Pará (CEPAE-UFPa), parecer nº 99-2015.

O experimento foi conduzido em 36 ratos albinos *Wistar (Rattus norvegicus)*, machos, com idade de 1 ano, provenientes do Biotério do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais - ICB/UFPa.

5.2. INDUÇÃO A *Diabetes mellitus*

Os 36 animais foram divididos em 4 grupos compostos por 9 animais cada, e dentre esses grupos, foram formados 2 grupos compostos por ratos diabéticos que tiveram seu quadro diabético induzido através da aplicação de 60 mg de aloxano a 1% por quilo de peso corporal, administrado por via peritoneal. Também foi administrado a dexametasona como um contrarregulador a 2 mg/kg, por via peritoneal, em dose única, após 24 horas do uso de Aloxano a fim de evitar que os animais perdessem todas as células β pancreáticas, devido a toxicidade aguda causada pelo aloxano. Nesta etapa de indução da diabetes, foi dosado a glicemia capilar dos ratos, por glicosímetro portátil (Accu-chek Active, Brasil), sendo considerado diabéticos animais que em jejum apresentassem valor glicêmico acima de < 140 mg/dL (BRANCO *et al.*, 2011).

5.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Após a indução ao diabetes, houve um intervalo de 30 dias antes da administração do fitoterápico nos animais. Os animais foram organizados nos quatro grupos, sendo o grupo 1 composto por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) e o grupo 3 por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL), submetidos a administração de solução fisiológica por gavagem durante 14 dias. O grupo 2 foi composto por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL) e o grupo 4 por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL) submetidos a administração de 40mg/kg de *Curcuma longa* durante 14 dias. A solução administrada de *Curcuma longa* teve 20 mg de extrato seco de *Curcuma longa* (Motore®) diluída em 1ml de soro fisiológico a 0,9% e cada animal recebeu 40mg/kg dividida de 12-12 horas (Figura 3).

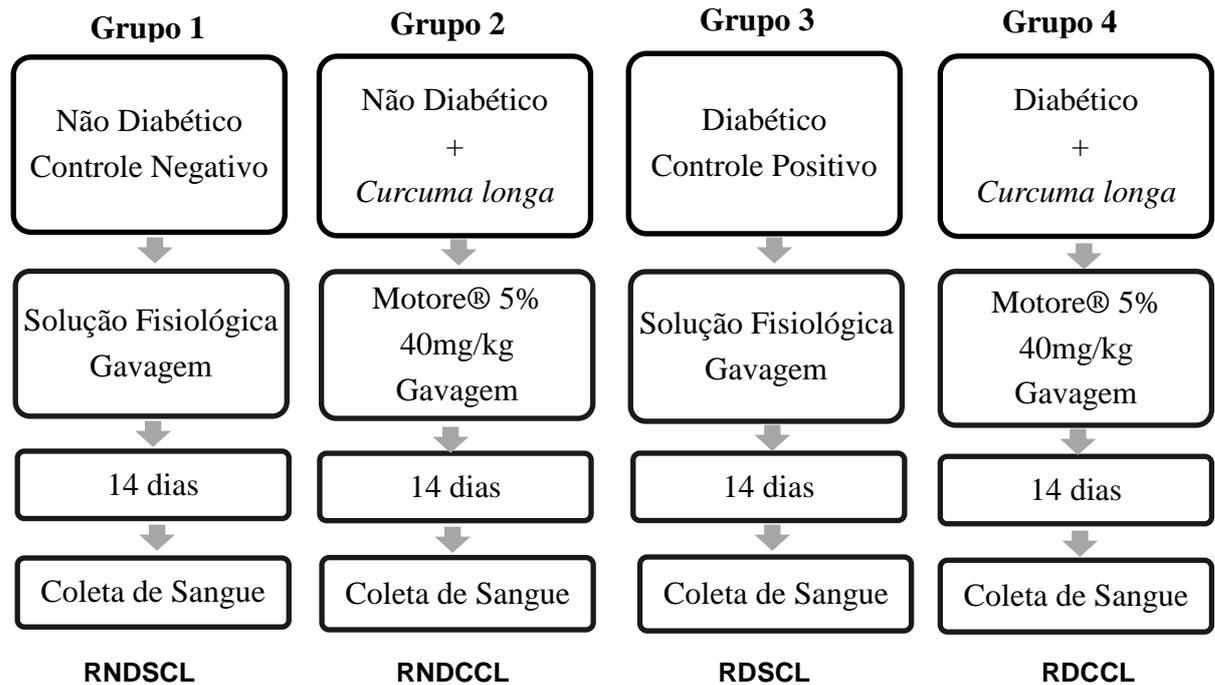


Figura 3: Fluxograma da administração de *Curcuma longa* e solução fisiológica durante os 14 dias nos 4 grupos de ratos *Wistar*.

54. COLETA DE SANGUE

Os animais foram anestesiados para a coleta de sangue realizada por via cardíaca e as amostras foram armazenadas em tubos contendo anticoagulante EDTA para a análise hematólogica e confecção das lâminas, e imediatamente o sangue foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos para a obtenção do plasma para análise bioquímica.

Foi empregado como critério de exclusão amostras com hemólise e amostras consideradas insuficiente para análise.

5.5. ANÁLISE HEMATÓLOGICA

A análise dos parâmetros hematólogicos foi realizada através do hemograma utilizando o analisador hematólogico Micros 60 (ABX Diagnostic, França). Esta análise foi dividida em:

- Eritrograma: para a contagem de eritrócitos, dosagem de hemoglobina, determinação do hematócrito e dos índices hematimétricos: VCM (Volume Corpuscular Médio), CHCM (Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média), HCM (Hemoglobina Corpuscular Média) e RDW (Red Cell Distributions Width).

- Leucograma: para a contagem de leucócitos totais e contagem diferencial de leucócitos em linfócitos, monócitos e granulócitos.
- Plaquetograma: para contagem de plaquetas totais, VPM (volume plaquetário médio) e PDW (Platelet Distribution Width) e PCT (plaquetócrito).

Foram confeccionadas lâminas coradas pelo método de Leishman (Inglaterra, 1901) para análise morfológica e diferenciação dos granulócitos em: neutrófilos, eosinófilos e basófilos utilizando o microscópio óptico.

5.6. ANÁLISE BIOQUÍMICA

A análise dos parâmetros bioquímicos foi realizada através do plasma utilizando o analisador automatizado CM 200 (Wiener Lab, Argentina). Esta análise foi dividida em:

- Perfil glicêmico: para a dosagem enzimática da glicose.
- Perfil lipídico: para as dosagens enzimáticas do colesterol total e suas frações: HDL-c, LDL-c, VLDL-c, e triglicerídeos.
- Perfil hepático: para as dosagens cinéticas de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), e proteínas totais.
- Perfil renal para: as dosagens enzimáticas da ureia, creatinina e ácido úrico.

5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando o software *BioEstat 5.3*. (Belém, Sociedade Civil Mimirauá, Brasil). Utilizou-se o teste Anova um critério para análise, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$) para comparação das médias entre os grupos de animais. A análise de normalidade foi realizada utilizando o teste Shapiro-Wilk para a média e erro padrão da média e os gráficos foram confeccionados com o auxílio do *GraphPad Prism 5.0* (San Diego, Califórnia, US).

6. RESULTADOS

Os valores de referência para os parâmetros hematológicos e bioquímicos de ratos *Wistar* estão descritos no Anexo II do presente estudo. Foram confeccionados apenas gráficos dos parâmetros hematológicos estatisticamente significativos e dos índices hematimétricos. E em relação aos parâmetros bioquímicos, foram confeccionados apenas gráficos de parâmetros estatisticamente significativos.

6.1 PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

6.1.1. Eritrócitos

Após análise estatística, a comparação do valor dos eritrócitos no grupo RNDSCCL, apresentou média de 5,13 ($\pm 0,58$) milhões/mm³; o grupo RNDCCCL apresentou média de 4,74 ($\pm 0,39$) milhões/mm³; o grupo RDSCL apresentou média de 8,77 ($\pm 0,12$) milhões/mm³ e o grupo RDCCL apresentou média de 6,70 ($\pm 0,32$) milhões/mm³. As colunas diferem entre si com o valor de $P < 0,0001$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

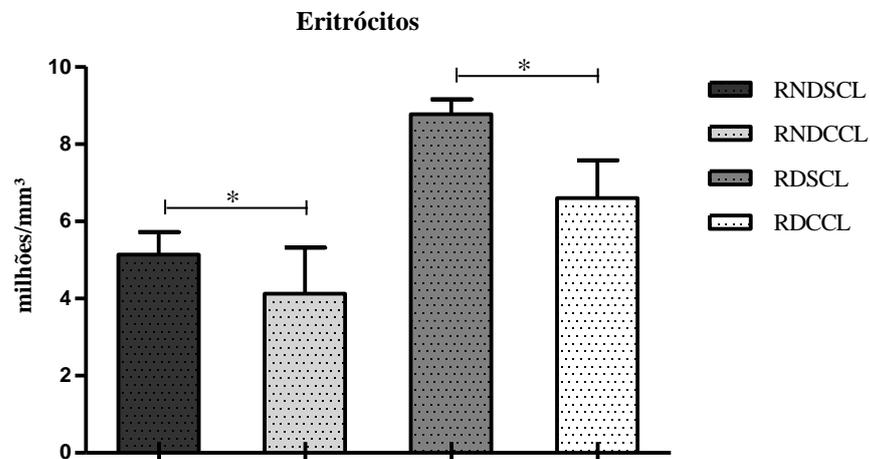


Gráfico 01: Análise da média e erro padrão da média dos eritrócitos por milhões/mm³ entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($P \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.1.2. Hematócrito

Após análise estatística, a comparação do valor do hematócrito no grupo RNDSCCL, apresentou média de 27,90 (\pm 3,17) relativo; o grupo RNDCCCL apresentou média de 26,34 (\pm 2,29) relativo; o grupo RDSCL apresentou média de 45,98 (\pm 0,55) relativo e o grupo RDCCL apresentou média de 35,97 (\pm 1,44) relativo. As colunas diferem entre si com o valor de $P < 0,0001$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

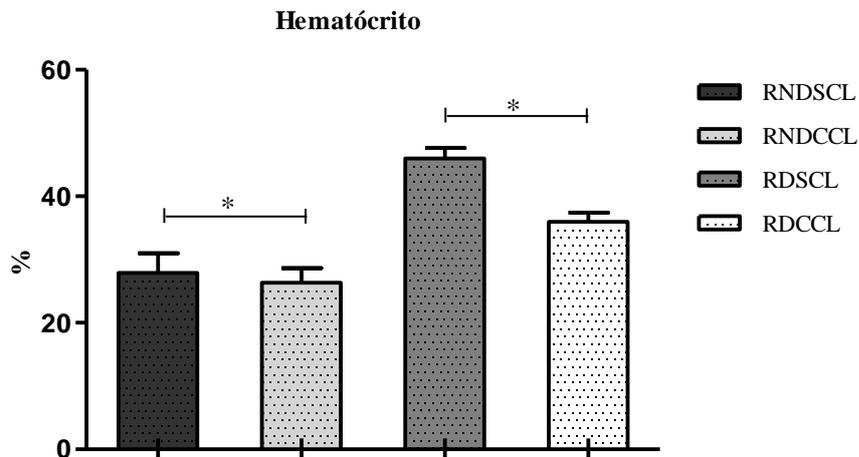


Gráfico 02: Análise da média e erro padrão da média dos hematócrito relativo entre os quatro grupos de ratos Wistar após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($P \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.1.3. Hemoglobina

Após análise estatística, a comparação do valor do hematócrito no grupo RNDSCCL, apresentou média de 8,84 (\pm 0,99) g/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 8,82 (\pm 0,82) g/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 14,86 (\pm 0,19) g/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 11,64 (\pm 0,49) g/dL. As colunas diferem entre si com o valor de $P < 0,0001$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

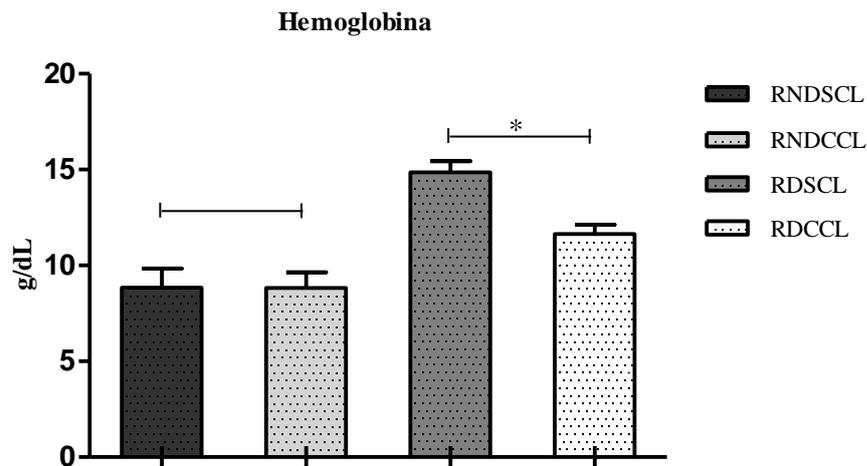


Gráfico 03: Análise da média e erro padrão da média da hemoglobina por g/dL entre os quatro grupos de ratos *Wista* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($P \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RND SCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RND CCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDS SCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDC CCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.1.4. VCM

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de VCM. O grupo RND SCL, apresentou média de 54,71 ($\pm 1,12$) fL; o grupo RND CCL apresentou média de 55,31 ($\pm 0,76$) fL; o grupo RDS SCL apresentou média de 52,44 ($\pm 0,24$) fL e o grupo RDC CCL apresentou média de 53,73 ($\pm 0,38$) fL. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,0256$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

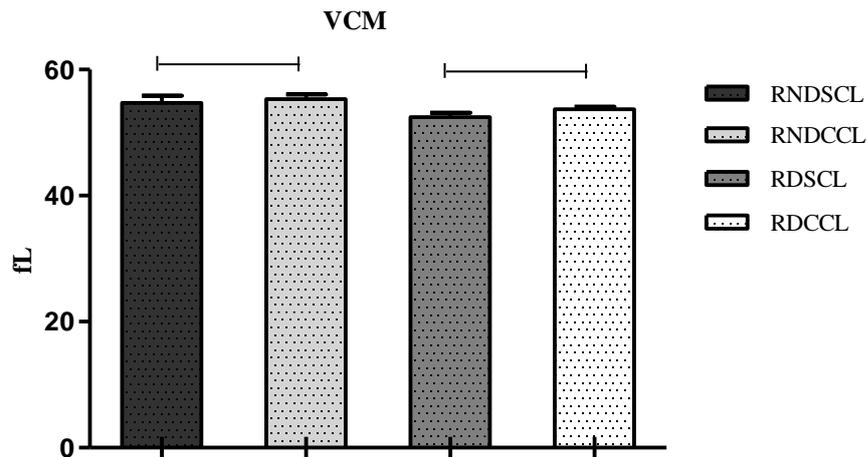


Gráfico 04: Análise da média e erro padrão da média do VCM por fL entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($P \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCl) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCl). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL).

6.1.5. CHCM

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de CHCM. O grupo RNDSCl, apresentou média de 31,76 ($\pm 0,17$) g/dL; o grupo RNDCCl apresentou média de 33,26 ($\pm 0,36$) g/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 32,27 ($\pm 0,27$) g/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 32,35 ($\pm 0,25$) g/dL. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,0123$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

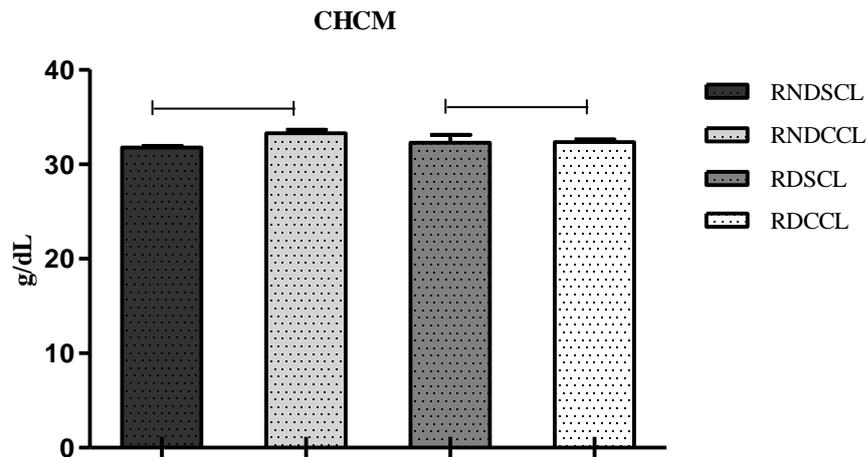


Gráfico 05: Análise da média e erro padrão da média do CHCM por g/dL entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RND SCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RND CCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDS SCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDC CCL).

6.1.6. HCM

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de HCM. O grupo RND SCL, apresentou média de 16,33 ($\pm 0,75$) pg; o grupo RND CCL apresentou média de 17,42 ($\pm 0,17$) pg; o grupo RDS SCL apresentou média de 16,92 ($\pm 0,16$) pg e o grupo RDC CCL apresentou média de 17,39 ($\pm 0,22$) pg. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,0037$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

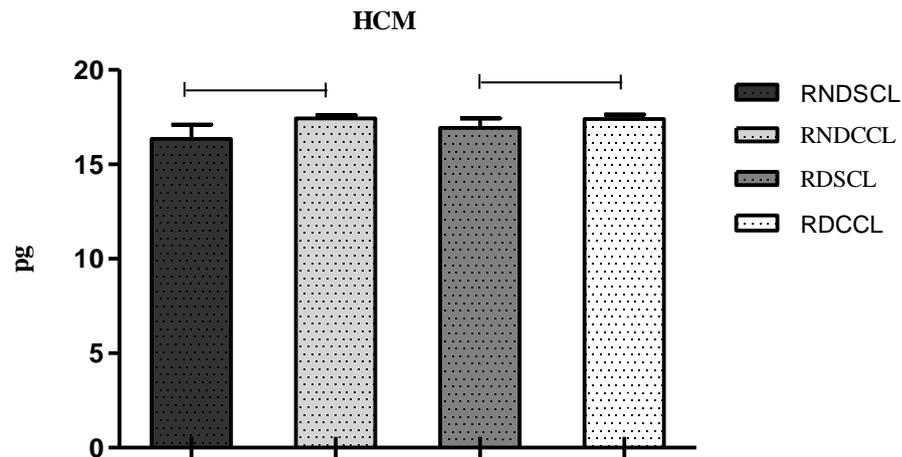


Gráfico 06: Análise da média e erro padrão da média do HCM por pg entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL).

6.1.7. RDW

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de RDW. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 12,83 ($\pm 0,40$) relativo; o grupo RNDCCCL apresentou média de 14,02 ($\pm 0,55$) relativo; o grupo RDSCL apresentou média de 13,07 ($\pm 0,27$) relativo e o grupo RDCCL apresentou média de 12,75 ($\pm 0,22$) relativo. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,1027$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

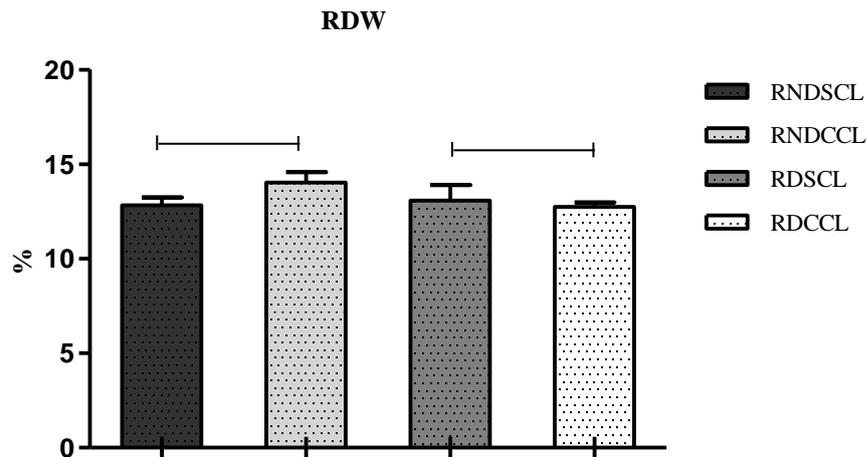


Gráfico 07: Análise da média e erro padrão da média do RDW relativo entre os quatros grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL).

6.2. LEUCOGRAMA

6.2.1. Leucócitos Totais

Após análise estatística, a comparação do valor dos leucócitos totais no grupo RNDSCCL, apresentou média de $5,63 (\pm 0,55) \text{ mm}^3$; o grupo RNDCCCL apresentou média de $4,86 (\pm 0,70) \text{ mm}^3$; o grupo RDSCL apresentou média de $10,66 (\pm 1,56) \text{ mm}^3$ e o grupo RDCCL apresentou média de $3,72 (\pm 0,30) \text{ mm}^3$. As colunas diferem entre si com o valor de $P \leq 0,0003$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

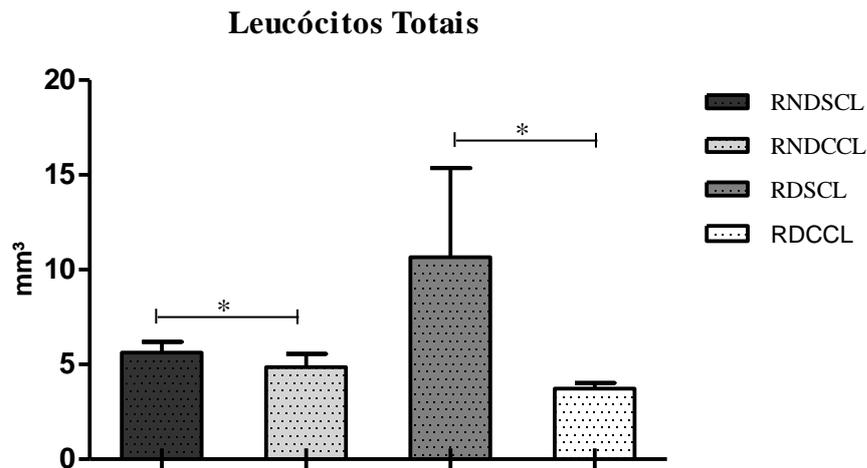


Gráfico 08: Análise da média e erro padrão da média dos leucócitos totais por mm^3 entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RND SCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RND CCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RD SCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RD CCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.2.2. Linfócitos

Após análise estatística, a comparação do valor dos linfócitos no grupo RND SCL, apresentou média de $76,0 (\pm 1,8)$ relativo; o grupo RND CCL apresentou média de $76,0 (\pm 2,1)$ relativo; o grupo RD SCL apresentou média de $59,0 (\pm 2,2)$ relativo e o grupo RD CCL apresentou média de $74,0 (\pm 2,8)$ relativo. As colunas diferem entre si com o valor de $P = 0,0005$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

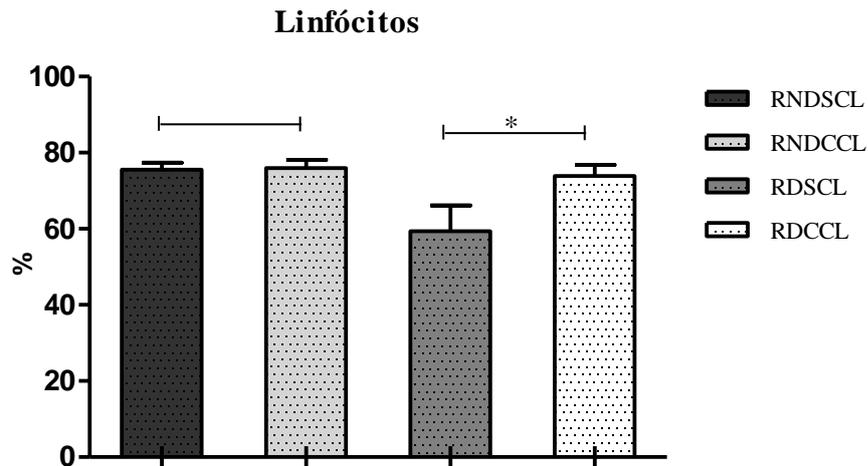


Gráfico 09: Análise da média e erro padrão da média dos linfócitos relativo entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RND SCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RND CCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.2.3. Monócitos

Após análise estatística, a comparação do valor dos monócitos no grupo RND SCL, apresentou média de 16,0 ($\pm 1,0$) relativo; o grupo RND CCL apresentou média de 15,0 ($\pm 1,0$) relativo; o grupo RDSCL apresentou média de 24,0 ($\pm 1,7$) relativo e o grupo RDCCL apresentou média de 18,0 ($\pm 1,9$) relativo. As colunas diferem entre si com o valor de $P = 0,0094$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

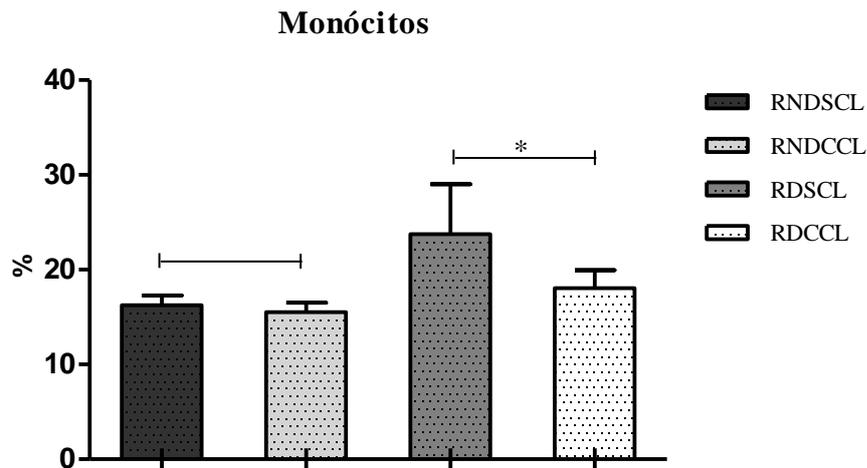


Gráfico 10: Análise da média e erro padrão da média dos monócitos relativo entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RND SCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RND CCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.2.4. Neutrófilos

Após análise estatística, a comparação do valor dos neutrófilos no grupo RND SCL, apresentou média $7,5 (\pm 1,7)$ de relativo; o grupo RND CCL apresentou média de $5,8 (\pm 1,2)$ relativo; o grupo RDSCL apresentou média de $14,7 (\pm 1,7)$ relativo e o grupo RDCCL apresentou média de $6,2 (\pm 1,0)$ relativo. As colunas diferem entre si com o valor de $P = 0,2992$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

Neutrófilos

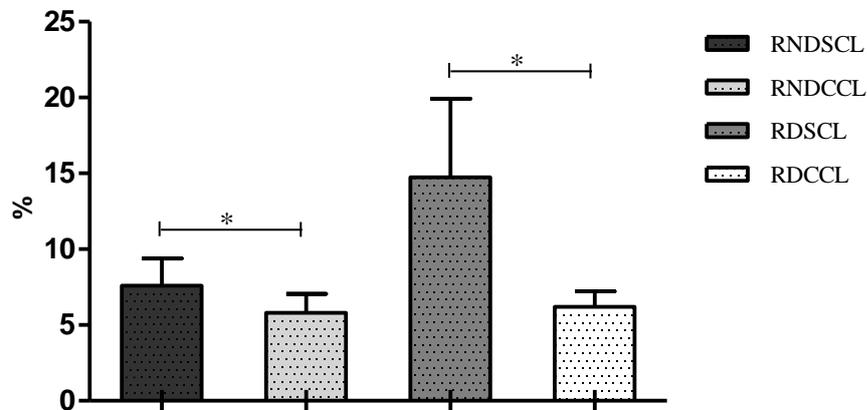


Gráfico 11: Análise da média e erro padrão da média dos neutrófilos relativo entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.2.5. Eosinófilos

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para o valor de eosinófilos. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 1,2 ($\pm 0,55$) relativo; o grupo RNDCCCL apresentou média de 1,2 ($\pm 0,60$) relativo; o grupo RDSCL apresentou média de 1,2 ($\pm 0,09$) relativo e o grupo RDCCL apresentou média de 1,2 ($\pm 0,01$) relativo. As colunas diferem não entre si com o valor de $P = 0,6311$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.3. PLAQUETOGRAMA

6.3.1. Plaquetas Totais

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para o valor de plaquetas totais. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 542,7 ($\pm 101,3$) mil/mm³; o grupo RNDCCCL apresentou média de 427,8 ($\pm 51,4$) mil/mm³; o grupo RDSCL

apresentou média de 684,8 (\pm 41,7) mil/mm³ e o grupo RDCCL apresentou média de 564,6 (\pm 64,5) mil/mm³. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,0425$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.3.2. VPM

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para o valor de VPM. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 5,13 (\pm 0,58) milhões/mm³; o grupo RNDCCCL apresentou média de 4,74 (\pm 0,39) milhões/mm³; o grupo RDSCL apresentou média de 8,77 (\pm 0,12) milhões/mm³ e o grupo RDCCL apresentou média de 6,70 (\pm 0,32) milhões/mm³ com o valor de $P = 0,0423$ na análise de variância das médias entre os grupos de animais utilizando o teste Anova um critério de todos os pares de colunas.

6.3.3. PDW

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para o valor de PDW. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 8,1 (\pm 1,0) fL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 8,8 (\pm 0,8) fL; o grupo RDSCL apresentou média de 4,8 (\pm 0,4) fL e o grupo RDCCL apresentou média de 7,3 (\pm 0,9) fL. As colunas não diferem entre si com o valor de $P < 0,0175$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.3.4. PCT

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para o valor de PCT. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 319,7 (\pm 57,65) relativo; o grupo RNDCCCL apresentou média de 261,2 (\pm 27,12) relativo; o grupo RDSCL apresentou média de 475,7 (\pm 28,04) relativo e o grupo RDCCL apresentou média de 369,4 (\pm 38,44) relativo. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,0013$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.4. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

6.4.1. Perfil Glicêmico

Após análise estatística, a comparação do valor da glicose no grupo RNDSCCL, apresentou média de 87,0 (\pm 4,5) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 90,00 (\pm 4,0) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 207,0 (\pm 13,2) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 205,0 (\pm 14,4) mg/dL. As colunas não diferem entre si com o valor de $P < 0,0007$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

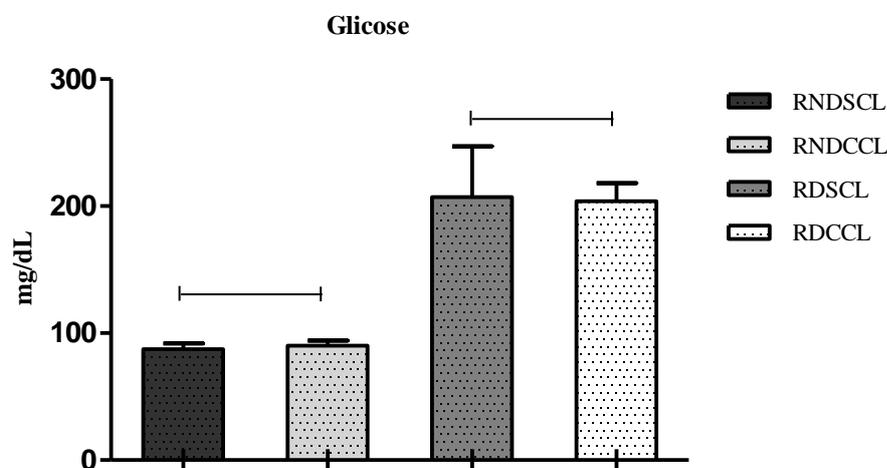


Gráfico 12: Análise da média e erro padrão da média da glicose por mg/dL entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.5 PERFIL LIPÍDICO

6.5.1. Colesterol Total

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de colesterol total. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 42,57 (\pm 8,9) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 62,08 (\pm 6,5) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 78,78 (\pm 7,6) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 66,55 (\pm 4,4) mg/dL. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,0169$ conforme a análise de

variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.5.2. Triglicerídeos

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de triglicerídeos o grupo RNDSCCL, apresentou média de 24,0 (\pm 3,5) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 32,00 (\pm 3,1) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 70,0 (\pm 11,5) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 64,0 (\pm 8,5) mg/dL. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,0162$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.5.3. HDL-c

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de colesterol total. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 14,29 (\pm 4,0) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 28,85 (\pm 5,5) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 44,78 (\pm 2,6) mg/dL. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,0029$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.5.1. LDL-c

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de colesterol total. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 23,57 (\pm 6,0) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 26,92 (\pm 3,7) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 20,22 (\pm 5,9) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 25,45 (\pm 2,8) mg/dL. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,7305$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.5.1. VLDL-c

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de VLDL-c o grupo RNDSCCL, apresentou média de 5,0 (\pm 0,7) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 6,00 (\pm 0,6) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 14,0 (\pm 2,2) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 12,0 (\pm 1,6) mg/dL. As colunas não diferem entre si com o valor de $P = 0,0023$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.6. PERFIL RENAL

6.6.1. Ureia

Após análise estatística, a comparação do valor da ureia no grupo RNDSCCL, apresentou média de 33,0 (\pm 3,8) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 30,0 (\pm 1,5) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 54,0 (\pm 8,2) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 33,0 (\pm 1,5) mg/dL. As colunas diferem entre si com o valor de $P = 0,0010$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

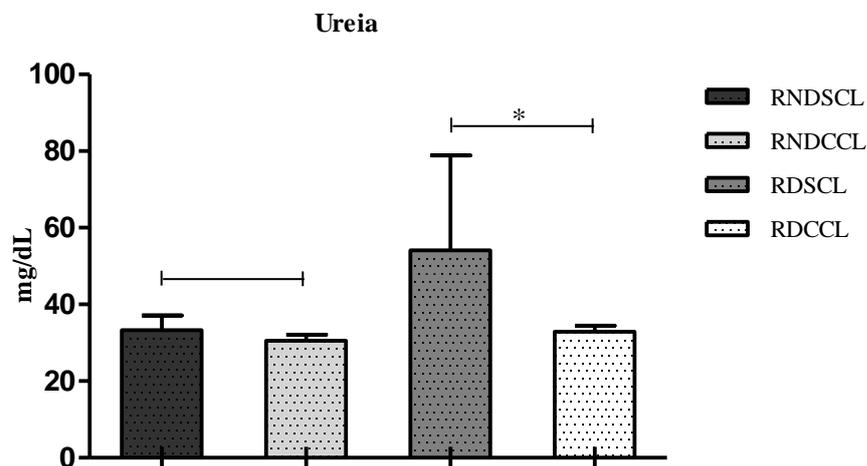


Gráfico 13: Análise da média e erro padrão da média da ureia por mg/dL entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.6.2. Creatinina

Após análise estatística, a comparação do valor da creatinina no grupo RNDSCCL, apresentou média de 0,3 (\pm 0,04) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 0,3 (\pm 0,03) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 0,5 (\pm 0,02) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 0,4 (\pm 0,03) mg/dL. As colunas diferem entre si com o valor de $P = 0,0001$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

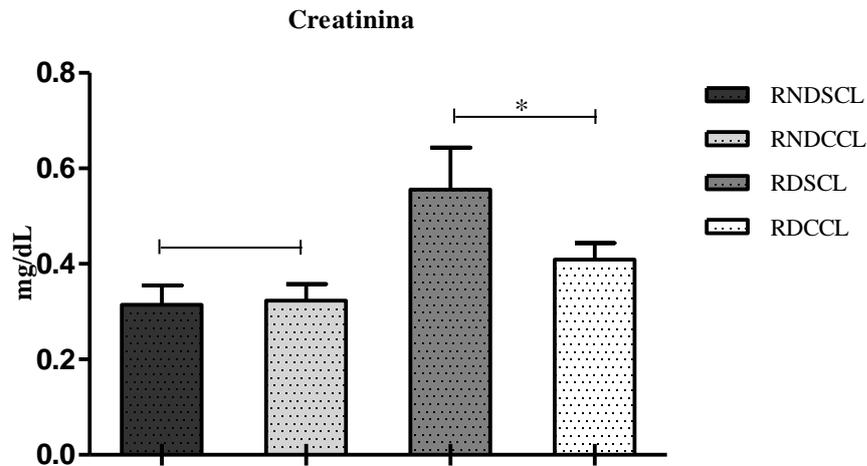


Gráfico 14: Análise da média e erro padrão da média da creatinina por mg/dL entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna é composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.6.3. Ácido Úrico

Após análise estatística, a comparação do valor do ácido úrico no grupo RNDSCCL, apresentou média de 0,3 (\pm 0,1) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 0,6 (\pm 0,07) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 0,4 (\pm 0,06) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 1,5 (\pm 0,4) mg/dL. As colunas diferem entre si com o valor de $P < 0,0001$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

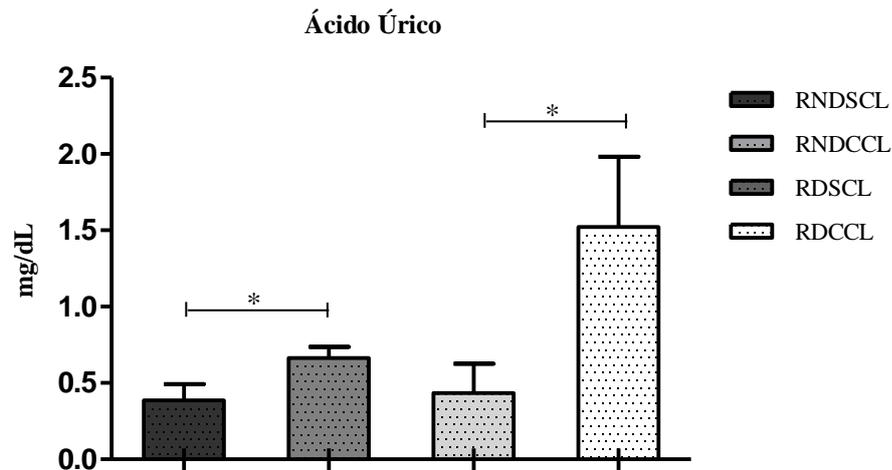


Gráfico 15: Análise da média e erro padrão da média do ácido úrico por mg/dL entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RND SCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RND CCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.7. PERFIL HEPÁTICO

6.7.1. Proteínas Totais

Após análise estatística, a comparação do valor das proteínas totais no grupo RND SCL, apresentou média de 2,1 ($\pm 0,4$) mg/dL; o grupo RND CCL apresentou média de 3,5 ($\pm 0,4$) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 4,4 ($\pm 0,1$) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 4,4 ($\pm 0,3$) mg/dL. As colunas diferem entre si com o valor de $P = 0,0003$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

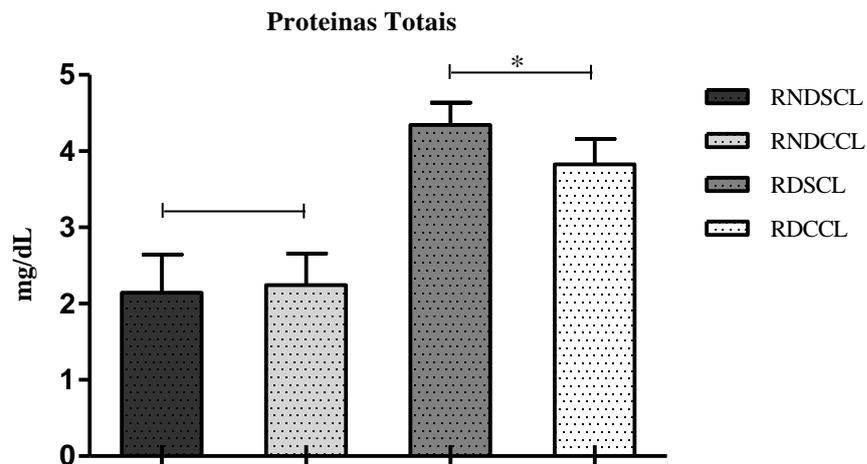


Gráfico 16: Análise da média e erro padrão da média das proteínas totais por mg/dL entre os quatro grupos de ratos *Wistar* após o teste Anova um critério, e posteriormente, o teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). A primeira coluna é composta por ratos não diabéticos sem *Curcuma longa* (RNDSCCL) colacionada com segunda a coluna, composta por ratos não diabéticos com *Curcuma longa* (RNDCCCL). A terceira coluna é composta por ratos diabéticos sem *Curcuma longa* (RDSCL) colacionada com a quarta coluna composta por ratos diabéticos com *Curcuma longa* (RDCCL). O símbolo (*) foi empregado para representar valores estatisticamente significativos.

6.7.2. AST

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de AST. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 136,1 ($\pm 11,8$) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 138,0 ($\pm 5,6$) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 69,88 ($\pm 2,5$) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 86,43 ($\pm 11,6$) mg/dL. As colunas diferem entre si com o valor de $P = 0,1670$ conforme a análise de variância das médias utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

6.7.3. ALT

A análise de variância entre as médias dos quatro grupos de animais não foi significativa para a determinação de ALT. O grupo RNDSCCL, apresentou média de 57,00 ($\pm 21,0$) mg/dL; o grupo RNDCCCL apresentou média de 40,08 ($\pm 4,0$) mg/dL; o grupo RDSCL apresentou média de 41,56 ($\pm 5,6$) mg/dL e o grupo RDCCL apresentou média de 62,55 ($\pm 21,6$) mg/dL. As colunas diferem entre si com o valor de $P = 0,5964$ conforme a análise de variância das médias

utilizando o teste Anova um critério e posteriormente teste de Tukey de todos os pares de colunas.

7. DISCUSSÃO

Ao avaliar as alterações hematológicas, observou-se nos resultados uma diminuição nos valores de eritrócitos e hemoglobina entre os grupos de animais que foram tratados com *Curcuma longa*, sem alteração estatisticamente significativa em relação aos índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM e RDW). A diminuição de eritrócitos no grupo de animais diabéticos, segundo estudos, está relacionado ao tempo de meia-vida dos eritrócitos que é anormal em pacientes com DM devido ao aumento do estresse osmótico, ao risco de sequestro de eritrócitos na microcirculação do sistema reticuloendotelial, a diminuição do tempo de vida dos eritrócitos por substâncias retidas no plasma urêmico que podem contribuir para uma anemia, além de uma possível diminuição na concentração de eritropoetina (EPO), devido a alterações na função renal do paciente (RITZ, 2005; SILVA *et al.*, 2009).

Outra causa para essa diminuição nos valores de eritrócitos e hemoglobina tanto nos animais diabéticos quanto nos animais não diabéticos que houve a administração da cúrcuma, conforme descrito por Hatcher e colaboradores (2008) e Jiao e colaboradores (2009), se deve a curcumina alterar o metabolismo do ferro, pois age tanto como quelante do ferro, como atua na supressão da proteína hepcidina, que é um regulador fundamental na homeostase do ferro, o que pode desencadear a sua deficiência e, conseqüentemente, uma possível anemia ferropriva. No entanto, para diagnosticar se houve este tipo de anemia nos animais, seria necessário a realização de exames complementares, tais como: ferro sérico e ferritina.

Segundo Silva e colaboradores (2009), em pacientes diabéticos, a insuficiência renal contribui também na determinação de hemoglobina em consequência da diminuição na produção de eritropoietina sérica, que associada a inflamação, interfere na absorção intestinal do ferro, sendo a anemia uma complicação comum da doença renal crônica. Porém, segundo Craig e colaboradores (2005) e Naoum (2005), pode ocorrer uma anemia normocítica normocítica em pacientes diabéticos no começo da manifestação da doença sem que ocorra a insuficiência renal. Estudos demonstram também que alterações na EPO podem estar relacionadas ao uso de anti-inflamatórios que vão alterar a função da prostaglandina E (PGE), uma vez que na hipóxia, necessária para a produção de eritropoetina, ocorre a liberação de prostaglandina E, além do aumento de AMP cíclico renal e diminuição na concentração de cálcio que desencadeia o aumento da síntese da eritropoetina, essencial para produção dos eritrócitos (SILVEIRA, 2000; WEISSMAN *et al.*, 2001).

Quando foi realizada a análise dos resultados, foi constatado que houve uma diminuição no valor relativo de hematócrito em relação aos animais diabéticos que foram

tratados com cúrcuma. Essa redução se deve, possivelmente a redução do número total de eritrócitos, uma vez que hematócrito é um valor importante no hemograma que vai indicar volume percentual de sangue ocupado pelos eritrócitos, sendo esse volume proporcional à quantidade de eritrócitos totais (CARVALHO, 2002). Outras causas a diminuição no valor de hematócrito, podem estar relacionadas a carências de vitamina B12, ferro e ácido fólico, ou ainda a inflamação, má absorção intestinal e a hemólise (NEKEL, 2013).

Com relação aos resultados dos leucócitos totais, a análise estatística, demonstrou uma diminuição no valor de leucócitos totais no grupo de animais que utilizaram cúrcuma, sendo maior essa diminuição no grupo de animais diabéticos, sugerindo que o pigmento curcumina presente na *C. longa* tem ação anti-inflamatória devido a inibição da ação da cicloxigenase 2 (COX-2), além de também diminuir a proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), importante para ligação e recrutamento de leucócitos, como visto em outros trabalhos (BRAGA *et al.*, 2003; RAMADAN *et al.*, 2011; SINGH *et al.*, 2011; NONOSE *et al.*, 2014; SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015). Isto porque, o processo de inflamação é desencadeado pela liberação dos mediadores químicos como as prostaglandinas originadas nos tecidos lesados como sinal químico, causando a atração dos leucócitos para ao local da lesão. As prostaglandinas (PGs) são resultado do processo de oxidação do ácido araquidônico (AA) pela enzima cicloxigenase (COX) dando origem a ação inflamatória (MILLER *et al.*, 2001). Segundo estudos, é comum a leucocitose no paciente diabético devido a cetoacidose diabética, uma complicação aguda grave que pode ocorrer durante a evolução da doença (NETO & PIRES, 2010). Outros trabalhos, também demonstram que a inflamação é a um precursor da diabetes devido à resistência insulínica, uma vez que alterações na secreção da insulina - que age como regulador direto da inflamação - modifica as funções das células endoteliais e dos leucócitos no processo inflamatório (SHOESOLSON *et al.*, 2006; PETTA, 2011).

Em relação aos linfócitos, houve um aumento no valor relativo de linfócitos no grupo de animais diabéticos tratados com *C. longa*. Os linfócitos participam da defesa do organismo contra a invasão ou proliferação de qualquer agente biológico considerado estranho através da resposta citotóxica mediada por células ou através da resposta humoral na produção de anticorpos (MACHADO *et al.* 2004). O aumento de linfócitos, segundo estudos, pode estar relacionado ao fato da curcumina apresentar ação imunoestimulante, ou seja, reforçando o sistema imunológico (VARALAKSHMI *et al.*, 2008; SRIVASTAVA *et al.*, 2011).

Os monócitos são leucócitos que se originam na medula óssea e movem-se para a corrente sanguínea, permanecendo nela por algumas horas até migrarem para os tecidos diferenciando-se em macrófagos, tendo como função fagocitar corpos estranhos no organismo,

além de destruir células tumorais e participar da secreção de citocinas, como: o fator ativador de plaquetas (PAF), fator de macrófagos quimiotático para neutrófilos, TNF- α e interleucinas (ILs) como a IL-1, que participa da maturação dos leucócitos e estimulação da síntese de proteínas de adesão leucocitária no endotélio, além de participar da inflamação, estimulando a enzima cicloxigenase a oxidar o ácido araquidônico, aumentando a produção de prostaglandinas pelos leucócitos (VARELLA & FORTE, 2001). A análise dos resultados demonstrou que houve diminuição no número de monócitos entre os grupos de animais que receberam cúrcuma. Esta diminuição, pode estar relacionada ao fato da curcumina segundo Aggarwal & Harikumar (2009) e Nonose e colaboradores (2014) ter ação anti-inflamatória, diminuindo a ação da enzima cicloxigenase 2 e da proteína quimiotática para monócitos 1 (MCP-1) expressa em macrófagos e monócitos.

A análise estatística também demonstrou diminuição no valor de neutrófilos no grupo de animais que houve o tratamento com *C. longa*. Os neutrófilos são leucócitos que participam do sistema imune e que possuem lisossomos contendo grânulos responsáveis pela fagocitose de agentes estranhos como fungos e bactérias, além de outras funções (SINGH *et al.*, 2011). São os primeiros a chegar às áreas de inflamação, estimulados pelas prostaglandinas, e outros mediadores inflamatórios como: IL-8, IL-1e INF- γ , TNF- α e TGF- β liberados pelos macrófagos e mastócitos e produtos c3 e c5 do completo, além da manutenção da fase inicial do processo inflamatório por meio da excreção de citocinas (MEDEIROS & DANTAS-FILHO, 2016). Segundo estudos, essa diminuição nos valores de neutrófilos se deve, possivelmente, a modulação da ação anti-inflamatória pela curcumina (RAMADAN *et al.*, 2011; NONOSE *et al.*, 2014).

No estudo dos parâmetros bioquímicos, ao analisar o perfil glicêmico dos animais, não foram constatadas alterações significativas em relação a glicose entre o grupo de animais diabéticos tratados com cúrcuma. Um estudo de Aggarwal & Harikumar (2009), mencionou que a curcumina diminuiu significativamente os níveis de glicose em ratos com DM2. E em 2016, Alonso mencionou que a *Curcuma longa* é classificada como planta hipoglicemiante, porém, esse dado se refere a etnofarmácia, ou seja, quando ocorre a indicação do uso de determinada planta medicinal, bem como o seu preparo e administração a partir do conhecimento popular (BARBOSA, 2008).

A análise do perfil renal, constatou a diminuição nos valores de ureia entre os grupos de animais que utilizaram cúrcuma. A ureia é produto do catabolismo de aminoácidos e proteínas, sendo sintetizada no fígado a partir da amônia e excretada por via renal, sendo filtrada nos glomérulos e reabsorvida nos túbulos renais (DUSSE, *et al.*, 2016). Segundo os estudos de

Voncik (2015), a administração de curcumina não aumenta valores de ureia, demonstrando que a curcumina pode não apresentar nefrotoxicidade.

Observou-se também diminuição no valor de creatinina nos animais diabéticos que houve administração de cúrcuma. A creatinina, é produzida a partir do metabolismo da creatina muscular, excretada pela via renal, não sendo reabsorvida nem reaproveitada pelo organismo (DUSSE, *et al.*, 2016). A diminuição do valor de creatinina corrobora com os estudos de Farombi & Ekor (2006) e Cekmen e colaboradores (2009) que a curcumina pode ser um potencial agente protetor para nefrotoxicidade o que seria importante para o indivíduo diabético, uma vez que a creatinina é utilizada como marcador renal.

Em relação a análise dos resultados do ácido úrico, notou-se um discreto aumento nos níveis de ácido úrico no grupo de animais diabéticos com o uso de *C. longa*. O ácido úrico é produto do catabolismo das purinas, oriundo do metabolismo das proteínas, sendo armazenado no organismo, estando concentrado principalmente no fígado e excretado por via renal, o que pode torna-lo também um marcador da função renal (JOHNSON *et al.*, 1999). De acordo com Shah e colaboradores (2016) o valor de ácido úrico pode estar alterado entre outros fatores, devido a alimentação e uso de medicamentos. Os níveis de ácido úrico, podem estar alterados na diabetes devido a possíveis danos na função renal, que prejudica a excreção do ácido úrico elevando seus níveis séricos, podendo estar alterados também na hipertensão, obesidade e resistência insulínica (ABREU, 2010).

A análise das proteínas totais, demonstrou diminuição no grupo de animais diabéticos que utilizaram a cúrcuma, porém essa diminuição não foi estatisticamente significativa. As proteínas totais estão envolvidas no transporte de fármacos, além de serem responsáveis pelo efeito osmótico coloidal necessário para manter o volume de sangue; preservação do pH sanguíneo, transporte de hormônios e reflete o estado nutricional do paciente, sendo utilizada no diagnóstico da função hepática e também função renal (MELILLO, 2013). De acordo com estudos, na insuficiência hepática e desnutrição pode ocorrer uma menor concentração de proteínas totais, porém, o exame de proteínas totais pode apresentar uma baixa relevância clínica, uma vez que, a redução de uma das frações como albumina, globulinas e fibrinogênio pode ser compensada pela elevação de outras (THRALL 2006; MILLER *et al.*, 2010). Segundo o estudo de Goel e colaboradores (2008), a curcumina é considerada hepatoprotetora.

8. CONCLUSÃO

A partir da análise dos dados apresentados no presente estudo, pode-se concluir que o tratamento com o extrato de *Curcuma longa* tem a capacidade de alterar os parâmetros hematológicos do eritrograma, como a diminuição nos valores de eritrócitos, diminuição na dosagem de hemoglobina e na determinação do hematócrito, sem alteração significativas dos índices hematimétricos: VCM, CHCM, HCM e RDW. Foi observado também alterações relacionadas ao leucograma, como a diminuição nos valores de leucócitos totais, aumento no valor relativo de linfócitos, bem como a diminuição no valor relativo de monócitos e neutrófilos, sem alterações significativas relacionada ao valor relativo de eosinófilos e na análise do plaquetograma.

Na análise dos parâmetros bioquímicos não foram constatadas alterações significativas em relação ao perfil glicêmico na dosagem de glicemia, nem alterações significativas relacionadas ao perfil lipídico nas dosagens de colesterol total e suas frações: HDL-c, LDL-c, VLDL-c e dosagem de triglicerídeos. Em relação ao perfil hepático, as análises não foram significativas nas dosagens de AST e ALT. Porém, foram constatadas alterações significativas em relação a dosagem de proteínas totais e análises do perfil renal nas dosagens da ureia, creatinina e ácido úrico.

A curcumina, pigmento fenólico, presente na cúrcuma é classificada como sendo segura por vários estudos. E de acordo com os dados apresentados, o uso do fitoterápico pode vir a ser seguro por indivíduos diabéticos não anêmicos, por ter a capacidade de alterar alguns dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de forma positiva. Porém, segundo estudos demonstram, todo medicamento deve ser avaliado como um composto contendo um potencial tóxico que dependerá da dose administrada, do tempo de uso do medicamento, bem como da sua via de administração e essa avaliação deve ser criteriosa para o paciente diabético, pois o uso indiscriminado de medicamentos anti-inflamatórios pode ocasionar reações adversas e interações com outros medicamentos que o paciente possa a vir fazer uso.

Dentro da área de pesquisa sobre plantas medicinais e fitoterápicos, a *Curcuma longa* apresenta grande potencial e nos encoraja ao aprofundamento dos estudos sobre suas propriedades medicinais.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, E. M. R. G. **Hiperuricemia e a Resistência à Insulina**. Instituto de Ciências Biomédicas, Porto, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. O novo conceito da farmacovigilância. **ANVISA**, 2009.

AGGARWAL, B. B. & HARIKUMAR, K. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, 2009.

ALONSO, J. Curcuma. In: ALONSO, J. **Tratado de Fitofarmácocos e Nutracêuticos**. São Paulo: Arquivos de Ciência Farmacêutica, 2016. p. 364 – 373.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care** 2010; 33 (Suppl. 1): 10-S011.

ANAND, P; KUNNUMAKKARA, A. B; NEWMAN, R. A; AGGARWAL, B. B. Bioavailability of *curcumin*: problems and promises. **Molecular Pharmacology**, 2007.

ANTUNA-PUENTE, B; FEVE, B; FELLAHI, S; BASTARD, J. P. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes Metabolism**, 2008.

ARAÚJO, C. A. C & LEON, L. L. Biological activities of *Curcuma longa* L. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 5, p. 723-728, 2001.

ASO, Y; FUJIWARA, Y; TAYAMA, K; TAKEBAYASHI, K; INUKAI, T; TAKEMURA, Y. Relationship between soluble thrombomodulin in plasma and coagulation or fibrinolysis in type 2 diabetes. **Clinica Chimica Acta**,301(1-2):135-45, 2000.

AYRES, M; AYRES, J. R. M; AYRES, D. L; SANTOS, A. S. Bioestat 5.0 - Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. **Belém: Sociedade Civil Mamirauá**, 290 p, 2007.

BARBOSA, W. L. R. **Plantas medicinais utilizadas por comunidades do município de Igarapé-Miri, Pará: etnofarmácia do município de Igarapé-Miri**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Belém, 2008.

BARBOSA, K. B. F; COSTA, N. M. B; ALFENAS, R. C. G; DE PAULA, S. O; MINIM, V. P. R; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, 2010.

BARKER, J. M; BARRIGA, K. J; YU, L; MIAO, D; ERLICH, H. A; NORRIS, J. M; ELISENBARTH, G. S, REWERS M. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2004.

BASTOS, M. G; CARMO, W. B; ABRITA, R. R; ALMEIDA, E. C; DARCÍLIA, D. M; COSTA, N. M; GONÇALVES, J. A. L; OLIVEIRA, A; SANTOS, F. R; DE PAULA, R. B. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 2004.

BASTOS, D. H. M; ROGERO, M. M; ARÊAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol. 53, no. 5, São Paulo, 2009.

BATISTA, L. K. C; PINHEIRO, H. S; FUCHS, R. C; OLIVEIRA, T. F. J. E; ARISE, B. G. S; ANDRADE, G. L. C. F; BASTOS, M. G. Manuseio da doença renal crônica em pacientes com hipertensão e diabetes. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 2005.

BRAGA, M. E. M; LEAL, P. F; CARVALHO, J. O. E; MEIRELES, M. A. A. Comparison of Yield, Composition, and Antioxidant Activity of Turmeric (*Curcuma longa* L.) Extracts Obtained Using Various Techniques. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2003.

BRANCO, A. C. S. C; DINIZ, M. F. F. M; ALMEIDA, R. N; SANTOS, H. B; OLIVEIRA, K. M; RAMALHO, J. A; DANTAS, J. G. Parâmetros Bioquímicos e Hematológicos de Ratos Wistar e Camundongos Swiss do Biotério Professor Thomas George. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, 2011.

CAROLINO, I. D. R; MOLENA-FERNANDES, C. A.; TASCA, R. S; MARCON, S. S; CUMAN, R. K. N. Fatores de risco em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 2008.

CARVALHO, W. F. **Técnicas Médicas de Hematologia e Imuno-Hematologia**. 7º Edição, Belo Horizonte: Coopmed, 2002.

CARVALHO, A. C. B; BALBINO, E. E; MACIEL, A; PERFEITO, J. P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira Farmacognosia** 18: 314-319, 2008.

CEKMEN, M; ILBEY, Y. O; OZBEK, E; SIMSEK, A; SOMAY, A; ERSOZ C. Curcumin prevents oxidative renal damage induced by acetaminophen in rats. **Food Chemical Toxicology**, 2009.

CHATTOPADHYAY, I; BISWAS, K; BANDYOPADHYAY, U; BANERJEE, R. K. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. **Current Science**, 2004.

CNOP, M; LANDCHILD, M. J; VIDAL, J; KNOWLES, N. G; WANG, F; HULL, R. L; BOYKO, E. J; RETZLAFF, B. M; KNOPP, R. H; KAHN, S. E; CARR, D. R; HAVEL, P. J; WALDEN, C. E. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. **Medscape**, 2002.

CORT, W. M. Haemoglobin peroxidation test screens antioxidants. **Food Technology**, Chicago, vol. 28, p. 60, 1974.

CRAIG, K. J; WILLIAMS, J. D; RILEY, S. G; SMITH, H; OWENS, D. R; WORTHING, D; CAVILL, I; PHILLIPS, A. O. Anemia e diabetes na ausência de nefropatia, **Diabetes Care**, 2005.

DUNCAN, B. B; SCHMIDT, M. I. Inflamação como processo patogênico comum em diabetes melito tipo 2 e doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Hipertensão**, 1999.

DUSSE, L; M, S; RIOS, D. R. A; SOUSA, L. P. N; MORAES, R. M; MORAES, S; DOMINGUETI, C. P; GOMES, K. B. Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2016.

EISENBARTH, G. S; MCCULLOCH, D. K. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. **Scientia Medica**, Porto Alegre, 2007.

FAROMBI, E & EKOR, M. Curcumin attenuates gentamicin-induced renal oxidative damage in rats. **Food and chemical Toxicology**, 2006.

FERNANDES, A. P. M; PACE, A. E; ZANETTI, M. L; FOSS M. C; DONADI, E. A. Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 2005.

GOEL, A; KUNNUMAKKARA, A. B; AGGARWAL, B. B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. **Biochemical Pharmacology**, 2008.

GRANT, P. J. Diabetes melito as a prothrombotic condition. **Journal Internal Medicine**, 262(2):157-72, 2007.

GROSS, J. L;; FERREIRA, S. R. G; FRANCO, L. J; SCHMIDT, M. I; MOTTA, D. G, QUINTÃO, E. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, 2000.

GROSS, J. L; AZEVEDO, M. J; SILVEIRO, S. P; CANANI, L. H; CARAMORI, M. L; ZELMANOVITZ, T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. **Diabetes Care**, 2005.

GUIMARÃES, J; MEDEIROS, J. C; VIEIRA, L. A. Programa fitoterápico farmácia viva no SUS-Betim, Minas Gerais. **Divulgação em Saúde Pública para Debate** 36: 41-47, 2006.

GURIB-FAKIM A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular Aspects of Medicine**, 2006.

HATCHER, H; PLANALP, R; CHO, J; TORTI, F. M; TORTI, S. V. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 65, n. 11, p. 1631-1652, 2008.

HOMAR, J. C. Medicinas complementarias o alternativas? Un dilema para el sistema público. **Atención Primaria** 35: 389-391, 2005.

JIAO, Y; J WILKINSON, D; DI, X; WANG, W; HATCHER, H; KOCK, N. D; D'AGOSTINO, R. J; KNOVICH, M. A; TORTI, F. M; TORTI, S. V. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. **Blood**, v. 113, n. 2, p. 462-469, 2009.

JOHNSON, R. J; KIVLIGHN, S. D; KIM, Y. G; SUGA, S; FOGO, A. B. Reappraisal of the Pathogenesis and Consequences of Hyperuricemia in the Hypertension, Cardiovascular Disease, and Renal Disease. **American Journal of kidney Diseases**, 1999.

JUGE-AUBRY, C. E; ELVIRE HENRICHOT, E; MEIER, C. A. Adipose tissue: a regulator of inflammation. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2005.

KEATING F. K; SOBEL, B. E; SCHNEIDER, D. J. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. **American Journal of Cardiology**, 92(11):1362-5, 2003

KERSHAW, E. E; FLIER, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2004.

KITABCHI, A. E; UMPIERREZ, G. E; MURPHY, M. B; BARRETT, E. J; KREISBERG, R. A; MALONE, J. I. Hyperglycemic crises in diabetes. American Diabetes Association. Position Statement. **Diabetes Care**, 2009.

KOPPLE, J. D; MASSRY, S. G. Cuidados nutricionais das doenças renais. **Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, 2006.

LAAKSO, M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: revisited. **Circulation** 1997.

LEE, H. S. Antiplatelet property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived *ar-tumerone*. **Bioresource Technology**, 2006.

LEITE L. D; ROCHA, E. D. M; NETO, J. B. Obesidade: uma doença inflamatória. **Revista Ciência & Saúde**, Porto Alegre, vol. 2, n. 2, p. 85-95, julho/dezembro, 2009.

LILLICRAP, D. Extending half-life in coagulation factors: where do we stand? **Thrombosis Research**, 122 Suppl 4:S2-8, 2008.

MACHADO, P. R. L; ARAÚJO, M. I. A. S; CARVALHO, L; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, 2004.

MATOS, F. J. A. Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. **Fortaleza: EUFC**, 1998.

MARCHI, J. P; TEDESCO, L; MELO, A. C; FRASSON, A. C; FRANÇA, V. F; SATO, S. W; LOVATO, E. C. W. *Curcuma longa* L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. **Arquivos Ciência e Saúde UNIPAR**, Umuarama, 2016.

MARTINELLI, J. C. E; CUSTÓDIO, R. J; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Fisiologia do eixo GH-IGF. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia do Metabolismo**, 2008.

MEDEIROS, A. C & DANTAS-FILHO, A. M. Cicatrização das feridas cirúrgicas. **Journal of Surgical and Clinical Research**, 2016.

MEIGS, J. B; MITTLEMAN, M. A; NATHAN, D. M; TOFLER, G. H; SINGER, D. E; MURPHY-SHEEHY, P. M; LIPINSKA, I; D'AGOSTINO, R. B; WILSON, P. W.

Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. **JAMA**, 283(2):221-8, 2000.

MELGAÇO, S. S. C; SARAIVA, M. I. R; LIMA, T. T. C; SILVA, G. B. DA J; DAHER, E. F. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Revista de Medicina do Ribeirão Preto**. São Paulo, 2010.

MELILLO, A. Applications of serum protein electrophoresis in exotic pet medicine. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, 2013.

MILLER, A; STANTON, C; DEVERY, R. Modulation of arachidonic acid distribution by conjugated linoleic acid isomers and linoleic acid in MCF-7 and SW480 cancer cells. **LIPIDS**, 2001.

MILLER, W. G; BRUNS, D. E; HORTIN, G. L; SANDBERG, S; AAKRE, K. M; MCQUEEN, M. J; ITOH, Y; LIESKE, J. C; SECCOMBE, D. W; JONES G; BUNK, D. M; CURHAN, G. C; NARVA, A. S. Questões atuais relativas à dosagem e à descrição da excreção urinária de albumina. **O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2010.

MINISTERIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. **Brasília-DF**, 2007.

MOCZULSKI, B; GRZESZCZAK, W D. Risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: results of longitudinal study design. **Journal Diabetes Complications**, 16(4):271-6, 2002.

MOLLER, D. E. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. **Nature**, 2001.

NAOUM, P. C. Doenças dos eritrócitos. **Academia de Ciência e Tecnologia**, São José do Rio Preto, 2005.

NASCIMENTO, O. J. M; PUPE, C. C. B; CAVALCANTI, E. B. U. Neuropatia diabética. **Revista Dor**, São Paulo, 2016.

NEGRI, G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, 2005.

NEKEL, J. C. **Anemia carencial em idosos por deficiência de ferro ácido fólico e vitamina B12**. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2013.

NETO, L. D & PIRES, A. C. Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes mellitus – Aspectos atuais. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, 2010.

NONOSE, N; PEREIRA, J. A; MACHADO, P. R. M; RODRIGUES, P. R; SATO, D. T; MARTINEZ, C. A. R. Oral administration of curcumin (*Curcuma longa*) can attenuate the neutrophil inflammatory response in zymosan-induced arthritis in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Estratégia da OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. **Geneva: Organização Mundial da Saúde**, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for Medicinal plants. **Geneva: Organização Mundial da Saúde**, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Report on Diabetes. **Geneva: Organização Mundial da Saúde**, 2016.

OUVIÑA, S. M. L. A; GRECA, R. D; ZANARO, N. L; PALMER, L; SASSETTI, B. Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet activation in hypertensive and diabetic type II patients. **Thrombosis Research**, 102(2):107-14. 31, 2001.

PETTA, A. D. Papel do hormônio insulina na modulação dos fenômenos inflamatórios. **Einstein**, 2011.

PINTO, M. V. M; ANJOS, C. B; LOPES, D.V; SANTOS, H. R; SILVA, A. L. S; BARBOSA, L. G; GONÇALVES, R. V; COSTA, D. A; SILVA, C. M; XAVIER, J. B; JUSTINO, G. C. M; MEYER, P. F; SCAGLIONE, G. M; AGUIAR, J. L. N. Influência da laserterapia de 632,8 nm po 150 mw na cicatrização da úlcera diabética. Relato de caso. **Revista Dor**, São Paulo, vol.10, n.2, p.194-199, 2009.

PÖPPL, A. G; GONZÁLEZ, F. H. D. Aspectos epidemiológicos e clínico e laboratoriais da diabetes mellitus em cães. **Acta Acientiae Veterinariae**, Porto Alegre, vol.33, n.1, p.33-40, 2005.

RAMADAN, G; AL-KAHTANI, M. A; EL-SAYED, W. M. Anti-inflammatory and Anti-oxidant Properties of Curcuma longa (Turmeric) Versus Zingiber officinale (Ginger) Rhizomes in Rat Adjuvant-Induced Arthritis. **Inflammation**, 2011.

RAMASWAMY, T. S; BANERJEE, B. N. Vegetable dyes as antioxidant for vegetable oils. **Annals of Biochemistry and Experimental Medicinal**, Calcutá, vol. 8, p. 55, 1948.

RATES, S. M. K. Promoção do uso racional de fitoterápicos: Uma abordagem no ensino da farmacognosia. **Revista Brasileira de Farmacognosia, Curitiba**, 2001.

REZENDE, H. A; COCCO, M. I. M. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Revista Escola Enfermagem USP**, 2002.

RITZ, E. Managing anemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. **Nephrol Dial Transplant**, 2005.

ROCHA, F. D; TEIXEIRA, V. L; PEREIRA, R. C; KAPLAN, M. A. C. Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos. **Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro**, 2006.

ROSA, C; CÂMARA, S. G; BÉRIA, J. U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, 2008

ROSA, C. O. B. Avaliação do efeito de compostos naturais – curcumina e hesperidina – na hiperlipidemia induzida em coelhos. 98 f. (**Tese Doutorado em Bioquímica**), 2009.

ROSA, R; BARCELOS, A; BAMPI, G. Investigação do uso de plantas medicinais no tratamento de indivíduos com diabetes melito na cidade de Herval D' Oeste - SC. **Revista Brasileira Plantas Medicinai**s, Botucatu, 2012.

SHAH, P; BJORNSTAD, P; JOHNSON, R. J. Hiperuricemia como potencial fator de risco para diabetes tipo 2 e nefropatia diabética. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 2016.

SHOESOLSON, S. E; LEE, J; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **Journal Clinical Investigation**, 2006.

SILVA, J. F; COSTA, A. L; GROSS, J. L; CAMARGO, J. L. Anaemia and Diabetes: possible implications in the interpretation of glycemic control assessed by glycated hemoglobin (HbA1c) levels. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, 2009.

SILVEIRA, P. A. Hematopoese: alguns aspectos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2000.

SINGH, S; SANKAR, B; RAJESH, S; SAHOO, K; SUBUDHI, E; NAYAK, S. Chemical Composition of Turmeric Oil (*Curcuma longa* L. cv. Roma) and its Antimicrobial Activity against Eye Infecting Pathogens. **Journal of Essential Oil Research**, 2011.

SIPPEL, C; BASTIAN, R. M. A; GIOVANELL, A. C J; FACCIND, C; CONTINIE, V; BOSCO, S. M. D. Processos inflamatórios da obesidade. **Revista de Atenção à Saúde**, vol. 12, nº42, outubro/dezembro 2014, p. 48-56.

SMELTZER, S. C; BARE, B. G. Histórico e tratamento de pacientes com diabetes mellitus. In: **Tratado de Enfermagem Médico-cirúrgica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 37.

SOARES, A. L; SOUSA, M. O; FERNANDES, A. P. S. M; CARVALHO, M. G. Alterações do sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito tipo 2 Hemostatic changes in patients with type 2 diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2010.

SPRANGER, J; KROKE, A; MOHLIG, M; BERGMANN, M. M; RISTOW, M; BOEING, H; PFEIFFER, A. F. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. **Lancet**, 2003.

SRIVASTAVA, R. M; SINGH, S; DUBEY, S. K; MISRA, K; KHAR, A. Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. **International Immunopharmacology**, 2011.

SUETH-SANTIAGO, V; MENDES, S. G. P; DECOTÉ, R. D; LIMA, M. E. F. Curcumina, o pó dourado do açafão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. **Química Nova**, 2015.

THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica química veterinária**. São Paulo. ROCA,582p., 2006

TILG, H; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and Immunity. **Nature Publishing Group**, 2006.

TRIPODI, A; MANNUCCI, P. M. Laboratory investigation of thrombophilia. **Clinical Chemistry**, 2001.

VARALAKSHMI, C. H; ALI, A. M; PARDHASARADHI, B. V; SRIVASTAVA, R. M; SINGH, S; KHAR A. Immunomodulatory effects of curcumin: In-vivo. **International Immunopharmacology**, 2008.

VARELLA, P. P. V & FORTE, W. C. N. Citocinas: revisão. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, 2001.

VONCIK, K. S. **Avaliação do efeito da curcumina sobre a toxicidade da anfotericina b**. Dissertação de mestrado Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava, 2014.

WEISSMAN, I. L; ANDERSON, D. J; GAGE, F. Stem and Progenitor Cells:origins. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2001.

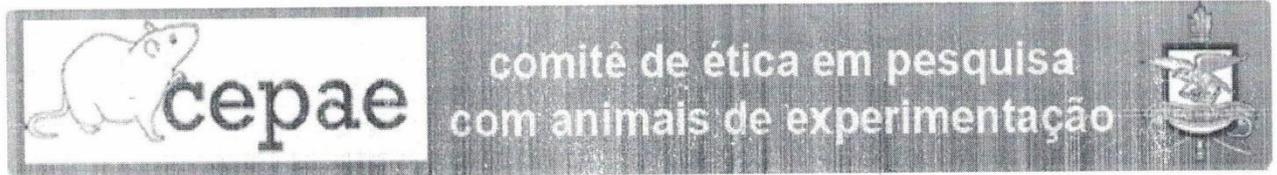
WILD, S; ROGLIC, G; GREEN, A; SICREE, R; KING, H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, 2004.

WOO, W; LAGASSE, J. M; ZHOU, Z; PATEL, R; PALMER, J. P; CAMPUS, H. A novel high-throughput method for accurate, rapid, and economical measurement of multiple type 1 diabetes autoantibodies. **Journal of Immunological Methods**, 2000.

YAMADA, T; SATO, A; NISHIMORI, T; MITSUHASHI, T; TERAOKA, A; SAGAI, H. Importance of hypercoagulability over hyperglycemia for vascular complication in type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 49(1):23-31, 2000.

ZALOGA, G. P; MARIK, P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. **Critical Care Clinics**, 2001.

ANEXO I - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER- 99-2015

**Projeto: ANÁLISE HEMATOLÓGICA, BIOQUÍMICA E PERFIL GLICÊMICO APÓS
A UTILIZAÇÃO DA *CURCUMA LONGA* EM RATOS DIABÉTICOS.**

Coordenador: Prof. Dr. Moisés Hamoy

Área Temática: Farmacologia

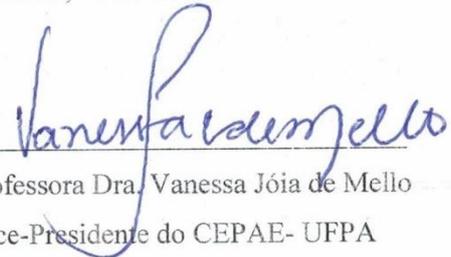
Vigência: Início: 10/07/2015 Término: 10/06/2017

O projeto acima identificado foi avaliado pelo Comitê de Ética Em Pesquisa Com Animais de Experimentação da Universidade Federal do Pará (CEPAE). O tema eleito para a investigação e de alto teor científico justificando a utilização do (s) modelo (s) animal proposto (s). Os procedimentos experimentais utilizados seguem as normas locais e internacionais para o tratamento e manipulação de animais de experimentação. Portanto, o CEPAE, através de seu presidente, no uso das atribuições delegadas pela portaria N0 0276/2015 do Reitor da Universidade Federal do Pará, resolve **APROVAR** a utilização de animais de experimentação que correspondem 36 ratos wistar, nas atividades do projeto em questão, no período de vigência estabelecido.

Belém, 18 de dezembro de 2015.



Professor Dr. Moisés Hamoy
Presidente do CEPAE-UFPA



Professora Dra. Vanessa Jóia de Mello
Vice-Presidente do CEPAE- UFPA

ANEXO II - VALORES DE REFERÊNCIA DE RATOS WISTAR

Segue como anexo os valores de referência dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de roedores provenientes do Biotério Professor Thomas George do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) (BRANCO *et al.*, 2011).

Quadro 1: Parâmetros hematológicos em ratos Wistar.

Parâmetros (unidade)	Valores do Biotério do LTF-UFPB (2009)		Valores do Biotério do LTF- UFPB (2006)		Valores do Biotério da UFC
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Fêmeas
	Média ± e.p	Média ± e.p	Média ± e.p	Média ± e.p	Média ± e.p
Eritrócitos (10²/mm³)	7,3 ± 0,1	7,3 ± 0,1	8,4 ± 0,5	8,4 ± 0,5	7,4 ± 0,5
Hemoglobina (g/dL)	15,0 ± 0,2	15,0 ± 0,2	14,7 ± 0,2	14,7 ± 0,2	13,6 ± 0,4
Hematócrito (%)	34,0 ± 0,5	34,0 ± 0,8	41,0 ± 0,6	41,0 ± 0,6	37,0 ± 0,6
VCM (fL)	48,0 ± 0,3	45,0 ± 0,3	54,1 ± 0,6	54,1 ± 0,6	51,0 ± 0,3
HCM (pg)	20,0 ± 0,2	19,0 ± 0,1	19,3 ± 0,3	19,3 ± 0,3	18,4 ± 0,2
CHCM (g/dL)	42,0 ± 0,2	43,0 ± 0,2	35,6 ± 0,2	35,6 ± 0,2	35,6 ± 0,2
Leucócitos Totais (10²/mm³)	6,3 ± 0,5	4,8 ± 0,3	8,3 ± 0,6	8,3 ± 0,6	7,8 ± 0,6
Neutrófilos (%)	27,0 ± 1,5	26,0 ± 1,9	19,5 ± 2,0	19,5 ± 2,0	21,4 ± 2,2
Basófilos (%)	-	-	-	-	-
Eosinófilos (%)	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	2,0 ± 0,6	2,0 ± 0,5	2,2 ± 0,5
Linfócitos (%)	67,0 ± 1,6	69,0 ± 1,8	77,3 ± 2,0	77,3 ± 2,0	75,3 ± 2,0
Monócitos (%)	5,1 ± 0,3	3,6 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,3
Plaquetas (10²/mm³)	730,0 ± 33,0	616,0 ± 38,0	658,5 ± 18,9	658,5 ± 42,4	635,6 ± 42,4

Quadro 1: Parâmetros hematológicos em ratos Wistar.

Parâmetros (unidade)	Valores do Biotério do LTF-UFPB (2009)		Valores do Biotério do LTF- UFPB (2006)		Valores do Biotério da UFC
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Fêmeas
	Média ± e.p	Média ± e.p	Média ± e.p	Média ± e.p	Média ± e.p
Glicoses (mg/dL)	117,4 ± 2,6	100,5 ± 2,6	62,0 ± 4,5	61,0 ± 3,1	96,6 ± 4,7
Ureia (mg/dL)	45,2 ± 2,3	40,4 ± 1,8	55,2 ± 2,3	64,0 ± 1,8	61,7 ± 1,6
Creatinina (mg/dL)	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,7 ± 0,0
Colesterol Total (mg/dL)	62,2 ± 2,3	50,0 ± 2,2	51,0 ± 2,2	46,0 ± 6,8	-
Triglicerídeos (mg/dL)	95,0 ± 5,5	99,0 ± 9,0	100,0 ± 8,0	62,0 ± 10,2	-
Ácido Úrico (mg/dL)	0,8 ± 1,0	0,8 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	-
AST (mg/dL)	152, 4 ± 5,0	137, 0 ± 6,5	78,2 ± 2,6	79,3 ± 3,6	-
ALT (mg/dL)	61,0 ± 2,4	64,0 ± 2,8	69,0 ± 4,5	62,0 ± 3,1	-
Proteínas Totais (mg/dL)	6,1 ± 0,1	6,5 ± 0,1	6,8 ± 0,1	6,9 ± 0,1	5,8 ± 0,1
Na (mEq/L)	141,5 ± 1,7	-	135,0 ± 0,7	139,0 ± 2,0	144,0 ± 1,1
K (mEq/L)	-	-	4,6 ± 0,4-	4,9 ± 0,4-	5,4 ± 0,5-
Ca (mEq/L)	9,7 ± 0,1	9,3 ± 0,1	5,0 ± 0,1	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,2
Mg (mEq/L)	2,0 ± 0,1	2,3 ± 0,0	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,0	1,3 ± 0,2