



Acta Scientiarum. Health Sciences

ISSN: 1679-9291

eduem@uem.br

Universidade Estadual de Maringá

Brasil

Gonçalves, Simone Tomás; Baroni, Silmara; Bersani-Amado, Fernando Antonio; Sartoretto, Juliano Luiz; Garcia Cortez, Diógenes Aparício; Bersani-Amado, Ciomar Aparecida; Nakamura Cuman, Roberto Kenji

Avaliação das atividades hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiantes do extrato hidroalcoólico das folhas da *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) em modelos experimentais de hiperglicemia

Acta Scientiarum. Health Sciences, vol. 27, núm. 1, 2005, pp. 49-55

Universidade Estadual de Maringá

Maringá, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307223942009>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

Avaliação das atividades hipoglicemiante e anti-hiperglicemiante do extrato hidroalcólico das folhas da *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) em modelos experimentais de hiperglicemia

Simone Tomás Gonçalves, Silmara Baroni, Fernando Antonio Bersani-Amado, Juliano Luiz Sartoretto, Diógenes Aparício Garcia Cortez, Carlos Alexandre Molena Fernandes, Ciomar Aparecida Bersani-Amado e Roberto Kenji Nakamura Cuman*

Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá. *Autor para correspondência. e-mail: rkncuman@uem.br

RESUMO. As atividades hipoglicemiante e anti-hiperglicemiante do extrato hidroalcólico obtido das folhas da *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) foram avaliadas em ratos, utilizando-se diferentes modelos experimentais de hiperglicemia: diabetes tipo 1 induzido por aloxana, intolerância à glicose e resistência aguda à insulina induzidas pela dexametasona e resistência crônica à insulina em modelo de obesidade induzida pelo monoglutamato de sódio. O extrato hidroalcólico da *Averrhoa carambola*, na dose de 800 mg/Kg de peso corporal, não apresentou atividades hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiantes nos modelos de hiperglicemia testados.

Palavras-chave: *Averrhoa carambola*, hiperglicemia, produtos naturais.

ABSTRACT. Evaluation of hypoglycemic and antihyperglycemic activities in hydroethanolic extract of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) in experimental models of hyperglycemia. The hypoglycemic and antihyperglycemic activities of a hydroethanolic extract prepared from the leaves of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) was evaluated in rats, through the experimental models of hyperglycemia: type 1 alloxan-induced diabetes, glucose intolerance and insulin resistance induced by dexamethasone and the chronic insulin resistance in obesity model induced by sodium monoglutamate. The hydroethanolic *Averrhoa carambola* extract at a dosage of 800 mg/Kg body weight did not exhibit hypoglycemic and antihyperglycemic activities in the hyperglycemic experimental models tested.

Key words: *Averrhoa carambola*, hyperglycemia, natural products.

Introdução

A *Averrhoa carambola*, uma espécie vegetal conhecida popularmente como carambola, é provavelmente originária do Sri Lanka apesar de ter sido cultivada por séculos no sudoeste asiático e Malásia. No Brasil, essa árvore foi introduzida em 1817 (Corrêa, 1926).

Apesar de haver poucos estudos mostrando suas propriedades farmacológicas, a carambola tem sido amplamente utilizada na medicina popular. Na Índia, o fruto maduro é utilizado na medicina popular para conter hemorragias e no alívio de hemorróidas, além do que o fruto seco ou o suco da fruta apresenta atividade antipirética (Corrêa, 1926; Morton, 1987).

No Brasil, a carambola tem sido empregada como diurética, no tratamento de eczemas e como antiemética. Também foram descritas ações como

vermífuga, galactagoga e emenagoga (Morton, 1987). Segundo este mesmo autor, a decocção das sementes é usada como sedativa em casos de asma e cólica. As folhas das plantas também são amplamente empregadas como antidiabética (Provasi *et al.*, 2001).

Foram identificados taninos e triterpenos no extrato hidroalcoólico das folhas desta planta (Harbone, 1984; Trease e Evans, 1989; Provasi *et al.*, 2001). Pela presença dessas substâncias ativas na carambola tem sido justificada a sua utilização na medicina popular no tratamento de diversas moléstias (Haslam, 1996 *apud* Santos *et al.*, 1999; Schenkel *et al.*, 1999).

Recentemente, Pushparaj *et al.* (2000), ao estudarem a atividade biológica de outra espécie, a *Averrhoa bilimbi* L., demonstraram que o extrato etanólico das folhas apresentava atividade hipoglicemiante, antiperoxidativa de lipídios, antiaterogênica e antilipídica (redução de

triglicérides) quando avaliada em ratos diabéticos.

Em 2001, Provasi et al., empregando extrato liofilizado de *Averrhoa carambola* em ratos, observaram atividade anti-hiperglicemiante. Chau et al. (2003) demonstraram efeito hipoglicemiante de frações isoladas do bagaço de *Averrhoa carambola*, utilizando métodos *in vitro*.

O objetivo desta pesquisa foi avaliar as atividades hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiante do extrato bruto hidroalcoólico liofilizado das folhas de *Averrhoa carambola*.

Material e métodos

As folhas da *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) foram coletadas na Universidade Estadual de Maringá (UEM), Estado do Paraná, em setembro de 2000, autenticadas e depositadas no herbário desta Universidade (exsicata HUM nº 8101).

O extrato bruto liofilizado da *Averrhoa carambola* foi fornecido pelo laboratório de Farmacognosia do Departamento de Farmácia e Farmacologia (DFF) da UEM. As folhas do vegetal foram secas em estufa de ar circulante (40 à 50°C) e pulverizadas em moinho tipo faca. Foram extraídas com etanol: água (1:1) através do processo de maceração em temperatura ambiente durante 10 horas cada vez, com agitação. Em seguida o extrato foi lentamente evaporado para remover o solvente orgânico e liofilizado. O produto final, liofilizado constituído de cerca de 6,8% do material original seco, foi armazenado em freezer para a realização dos ensaios biológicos. As soluções do extrato foram preparadas imediatamente antes do uso, dissolvendo-se o extrato em solução salina (NaCl 0,9%).

Foram utilizados ratos machos, adultos, da linhagem Wistar, pesando entre 180 a 230 g, provenientes do biotério central da Universidade Estadual de Maringá. Os animais foram mantidos no biotério do laboratório de inflamação (DFF-UEM) por três dias antes do início dos experimentos, com ração e água *ad libitum* e sob um ciclo constante de 12 horas de luz e 12 horas de escuro, em temperatura de 22°C.

Avaliação da atividade anti-hiperglicemiante

A avaliação das atividades hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiantes do extrato bruto de *Averrhoa carambola* foi realizada através da administração de dose única de 800 mg/Kg, em três modelos experimentais de hiperglicemia em ratos: diabetes tipo 1, intolerância à glicose e resistência aguda à insulina induzida pela dexametasona (DEX) e o da

obesidade induzida pelo monoglutamato de sódio (MSG).

Indução do diabetes tipo 1

Ratos em jejum de 24h foram injetados por via endovenosa com aloxana em dose única de 40 mg/Kg de peso corporal. Os animais controles foram injetados com solução salina, veículo utilizado para dissolver a aloxana. Uma semana após, os animais tratados com aloxana e seus respectivos controles foram submetidos aos testes para caracterização do estado diabético: poliúria, glicosúria e glicemia.

Indução do modelo de intolerância à glicose e de resistência à insulina

Após o tratamento por 4 dias com dexametasona 0,1 mg/Kg, via subcutânea, os animais foram submetidos aos testes para caracterização da intolerância à glicose e resistência à insulina: poliúria, glicosúria e teste de tolerância à glicose (GTT). Como droga de referência foi usada a metformina (MET).

Caracterização dos modelos experimentais de hiperglicemia

Os animais foram mantidos em gaiola metabólica individual por período de 24 horas com alimentação e água *ad libitum*. Foram determinados os seguintes parâmetros: volume urinário e glicosúria.

Para a determinação do volume urinário a urina de 24 horas foi coletada em frascos de vidro e o seu volume medido em proveta graduada. Foi determinada a glicemia de ratos alimentados de amostras de sangue coletadas da cauda às 9h. A determinação da concentração de glicose no sangue e na urina foi realizada utilizando-se uma alíquota de 10 µL do material (soro ou urina), através do método enzimático-colorimétrico da glicose-oxidase (Gold Analisa®).

Foi realizado o teste de tolerância à glicose (GTT) de animais mantidos em jejum por 12 horas. Foram anestesiados com pentobarbital sódico (Hypnol 3%®, Fontover) 40 mg/Kg de peso corporal, via intraperitoneal e submetidos a laparotomia com exposição da veia cava inferior. Foi coletada uma amostra de 1,0 mL de sangue correspondendo à glicemia basal (T zero). Após essa coleta inicial, foi administrada dose única de glicose (0,5 g/Kg de peso corporal) por via endovenosa e foram coletadas amostras de 0,5 mL de sangue nos tempos 5, 10, 20, 30 e 60 minutos, após a injeção de glicose. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos. A glicemia foi determinada pelo método enzimático-colorimétrico da glicose-oxidase (Gold Analisa®). Os resultados

foram avaliados através da curva glicêmica e área sob a curva.

Avaliação do efeito do tratamento com extrato bruto de *Averrhoa carambola*

O efeito do tratamento com a *Averrhoa carambola* no modelo experimental de diabetes tipo 1 foi avaliado através da determinação da poliúria, glicosúria e glicemia em animais alimentados, antes e após o tratamento. Foram considerados animais diabéticos aqueles que apresentaram glicemia ≥ 300 mg/dL.

Os animais diabéticos foram tratados por sete dias com extrato bruto de *Averrhoa carambola*, 800 mg/Kg, administrado uma vez ao dia, via intragástrica. Nos animais controles (normoglicêmicos) e diabéticos foi administrada solução salina. Como controle positivo um grupo de animais diabéticos foram tratados com insulina NPH, 1 UI/rato, 1h antes do GTT.

Para avaliação da atividade hipoglicemiante do extrato no modelo de intolerância à glicose e de resistência à insulina, os animais foram separados em cinco grupos e tratados uma vez ao dia, durante quatro dias, com: a) extrato bruto de *Averrhoa carambola* 800 mg/Kg via intragástrica; b) dexometasona 0,1 mg/Kg via subcutânea; c) dexometasona e extrato de carambola; d) dexometasona e metformina (droga de referência) 300 mg/Kg via intragástrica; e) solução salina 0,9% (grupo controle). Vinte e quatro horas após a última dose, os animais em jejum de 12 horas foram submetidos ao GTT e a determinação da glicemia antes e após a administração intravenosa de glicose 0,5 g/Kg.

Indução do modelo experimental de obesidade

Os animais receberam injeções subcutâneas de monoglutamato de sódio (4 mg/g de peso corporal), ou água destilada (veículo), durante 5 dias consecutivos, 2-3 dias após o nascimento (Dolnikoff *et al.*, 1988). Os animais foram utilizados nos experimentos com 12-16 semanas de idade.

Avaliação do efeito do extrato bruto de *Averrhoa carambola* no modelo experimental de obesidade

Os ratos foram separados em três grupos: controles, obesos e obesos tratados com extrato bruto de *Averrhoa carambola*. Nos ratos obesos tratados foi administrada uma vez ao dia, durante sete dias, extrato bruto de *Averrhoa carambola* 800 mg/Kg, via intragástrica. Nos animais controles e obesos foi administrada, via intragástrica, solução salina uma vez ao dia, durante sete dias. Vinte e quatro horas após a última dose, os animais em jejum de 12 horas foram submetidos ao teste de

tolerância à glicose (GTT). Foi determinada a concentração de glicose por método enzimático-colorimétrico (Gold Analisa®). Os resultados foram expressos em mg/dL.

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (e.p.m.) e foram analisados utilizando teste 't' de Student, quando duas médias pareadas foram comparadas ou análise de variância (Anova) para múltiplas comparações, seguida do teste de Turkey. $P < 0,05$ foi utilizado como nível de significância.

Resultados

Avaliação da atividade hipoglicemiante

Os animais tratados com aloxana (diabéticos) apresentaram aumento do volume urinário quando comparado aos animais controles. O volume urinário de 24 horas dos animais diabéticos tratados ou não com o extrato bruto de *Averrhoa carambola* foi de aproximadamente 12 vezes maior que o do controle.

A concentração média de glicose na urina dos ratos diabéticos foi de $850,30 \pm 36,89$ mg/dL ($n=24$) e nos ratos diabéticos tratados com *Averrhoa carambola* foi de $731,70 \pm 17,20$ mg/dL ($n=30$). Nos animais controles o valor médio da glicose na urina foi de $25,67 \pm 6,01$ mg/dL ($n=18$).

Na Tabela 1 está demonstrada a glicemia de animais controles, diabéticos e diabéticos tratados com extrato bruto de *Averrhoa carambola*. Os resultados mostram que não houve alteração significativa da concentração de glicose sanguínea de animais diabéticos após o tratamento com extrato bruto de *Averrhoa carambola*.

Tabela 1. Concentração de glicose no sangue de ratos controles, diabéticos e diabéticos tratados antes e após o tratamento com extrato de *Averrhoa carambola* (800 mg/Kg, 7 dias)

Animais	Glicemia antes do tratamento	Glicemia após o tratamento
Controles ($n=5$)	$144,60 \pm 10,48$	$145,50 \pm 12,99$
Diabéticos ($n=5$)	$442,70 \pm 16,23^*$	$461,60 \pm 21,34^*$
Carambola ($n=5$)	$470,90 \pm 21,43^*$	$341,00 \pm 62,19^*$

Cada valor corresponde à média \pm e.p.m. n =número de animais por grupo. $^*p < 0,05$ em comparação aos valores obtidos nos controles

As concentrações de glicose sanguínea determinadas no teste de tolerância à glicose apresentadas na Figura 1 demonstram que os valores médios da glicemia no tempo (T) zero (antes da injeção intravenosa de glicose - 0,5 mg/Kg) foram de $110,40 \pm 22,17$ para os ratos diabéticos tratados com insulina NPH; $236,00 \pm 19,28$ mg/dL para os ratos diabéticos tratados com extrato bruto de *Averrhoa carambola*; $198,70 \pm 19,25$ mg/dL para os ratos diabéticos e de $136,50 \pm 5,58$ mg/dL para os ratos controles. Como se pode observar, nos tempos de

5, 10, 20, 30 e 60 minutos, após a injeção intravenosa de glicose, os valores médios da glicemia foram significativamente maiores nos ratos diabéticos e diabéticos tratados com extrato bruto de *Averrhoa carambola* quando comparados aos ratos controles. O tratamento de ratos diabéticos com insulina promoveu uma diminuição significativa da glicemia. Para os quatro grupos, o pico máximo da glicemia ocorreu 5 minutos após a injeção de glicose, sendo que a partir deste tempo houve um declínio da concentração de glicose. No grupo de animais diabéticos tratados com insulina houve morte de todos os animais 30 minutos após a administração de glicose.

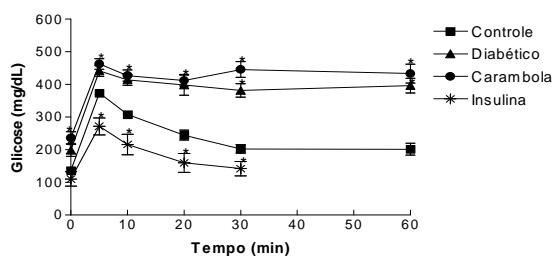


Figura 1. Teste de Tolerância à Glicose (GTT) obtido em animais controles (n=17), diabéticos (n=22), diabéticos tratados (n=30) com extrato bruto de *Averrhoa carambola* 800 mg/Kg e diabéticos tratados (n=8) com insulina NPH 1 UI, antes e após a administração de glicose por via endovenosa (0,5 mg/Kg). Cada ponto representa a média ± e.p.m. *p<0,05, quando comparado ao controle.

As concentrações de glicose sanguínea determinadas pelo teste de tolerância à glicose apresentadas na Figura 2 demonstram que os valores médios da glicemia no T zero (antes da injeção intravenosa de glicose – 0,5 mg/Kg) foram de $110,00 \pm 8,20$ mg/dL para os ratos controles; $113,00 \pm 6,70$ mg/dL para os ratos tratados com extrato bruto de *Averrhoa carambola*; $152,90 \pm 5,01$ mg/dL para os ratos tratados com dexametasona; $148,60 \pm 4,93$ mg/dL para os ratos tratados com dexametasona e *Averrhoa carambola* e de $154,40 \pm 4,88$ mg/dL para os ratos tratados com dexametasona e metformina.

Nos tempos de 5, 10, 20, 30 e 60 minutos após a injeção intravenosa de glicose, os valores médios da glicemia foram significativamente maiores nos ratos tratados com dexametasona e tratados com dexametasona e *Averrhoa carambola* quando comparados aos controles. O tratamento com metformina promoveu redução significativa da glicemia, porém não atingiu os níveis observados no grupo controle. Para os cinco grupos o pico máximo da glicemia ocorreu 5 minutos após a injeção de glicose, sendo que a partir deste tempo houve um declínio da concentração de glicose. Também não houve diferença significativa no grupo de ratos normais tratados com o extrato bruto de *Averrhoa carambola* quando comparado ao grupo controle.

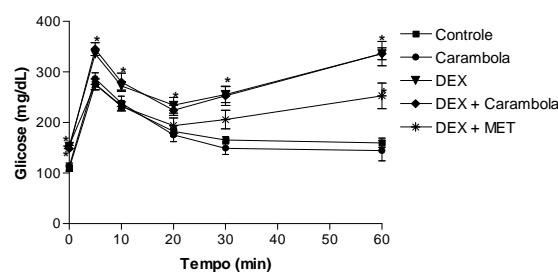


Figura 2. Teste de Tolerância à Glicose (GTT) obtido em animais controles (n=12), tratados com DEX (n=13), tratados com extrato bruto de *Averrhoa carambola* 800 mg/Kg (n=8), tratados com DEX e carambola (n=13) e com DEX e metformina (n=14), antes e após a administração de glicose por via Endovenosa (0,5 mg/Kg). Cada ponto representa a média ± e.p.m. *p<0,05, quando comparado ao grupo controle.

As concentrações de glicose sanguínea determinadas pelo teste de tolerância à glicose apresentadas na Figura 3 demonstram que os valores médios da glicemia no T zero (antes da injeção intravenosa de glicose – 0,5 mg/Kg) foram de $129,60 \pm 10,28$ mg/dL para os ratos controles; $181,70 \pm 7,37$ mg/dL para os ratos obesos e $177,60 \pm 6,70$ mg/dL para os ratos obesos tratados com o extrato bruto de *Averrhoa carambola*. Nos tempos de 5, 10, 20, 30 e 60 minutos após a injeção intravenosa de glicose, os valores médios da glicemia foram significativamente maiores nos ratos obesos e nos ratos obesos tratados com *Averrhoa carambola* quando comparados aos ratos controles.

Para os três grupos o pico máximo da glicemia ocorreu 5 minutos após a injeção de glicose, sendo que a partir deste tempo houve um declínio da concentração de glicose. Nos ratos obesos e nos tratados com *Averrhoa carambola* a glicemia se manteve alta, enquanto que nos ratos controles houve uma redução.

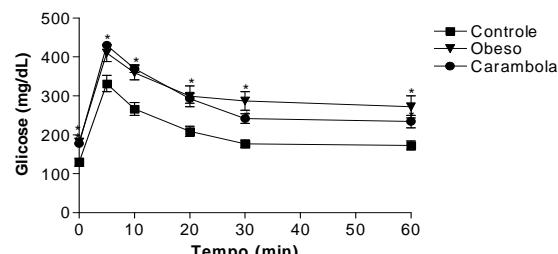


Figura 3. Teste de Tolerância à Glicose (GTT) obtido em animais controles (n=13), obesos (n=6) e obesos tratados com extrato de *Averrhoa carambola* (n=8) 800 mg/Kg, antes e após a administração de glicose por via endovenosa (0,5 mg/Kg). Cada ponto representa a média ± e.p.m. *p<0,05, quando comparado ao grupo controle.

Analisando a área sob a curva (Tabela 2), obtida a partir das curvas do teste de tolerância à glicose, verificou-se que a área foi maior para ratos diabéticos ($11130,00 \pm 672,70$; n=22) e diabéticos tratados com extrato bruto de *Averrhoa carambola* ($11810,00 \pm 570,40$; n=26) do que aquela obtida de animais controle ($6503,00 \pm 613,70$; n=14) e de diabéticos tratados com insulina ($2347,00 \pm 330,30$).

Além disso, observa-se que houve uma maior glicemia ($7305,00 \pm 605,90$ mg/dL; n=11) no grupo tratado com dexametasona quando comparado ao grupo controle ($4408,00 \pm 420,20$ mg/dL; n=11). Este efeito foi mantido após o tratamento com o extrato bruto de *Averrhoa carambola* ($7525,00 \pm 884,60$ mg/dL; n=11) e revertido com o tratamento com metformina ($4365,00 \pm 792,50$).

Também foi observado que houve uma maior glicemia ($8024,00 \pm 922,80$ mg/dL; n=5) no grupo obeso e no grupo obeso tratado com extrato bruto de *Averrhoa carambola* ($6082,00 \pm 406,80$ mg/dL; n=8) quando comparados ao grupo controle ($4439,00 \pm 430,00$ mg/dL; n=11).

Tabela 2. Área sob a curva calculada a partir dos valores de glicemia obtidos no GTT de ratos controles e tratados com extrato de *Averrhoa carambola*.

Animais	Área sob a curva (mg/dL)
Controles (NaCl 0,9%, 7 dias) (n=14)	$6503,00 \pm 613,70$
Diabéticos (NaCl 0,9%, 7 dias) (n=22)	$11130,00 \pm 672,70^*$
Diabéticos c/ carambola (800 mg/Kg, 7 dias) (n=26)	$11810,00 \pm 570,40^*$
Diabéticos c/ insulina NPH 1UI (n=8)	$2347,00 \pm 330,30^*$
Controles (NaCl 0,9%, 4 dias) (n=11)	$4408,00 \pm 420,20$
Tratados com carambola (800 mg/Kg, 4 dias) (n=7)	$3879,00 \pm 441,90$
Tratados com DEX (0,1 mg/Kg, 4 dias) (n=11)	$7305,00 \pm 605,90^*$
Tratados com DEX c/ carambola (n=11)	$7525,00 \pm 884,60^*$
Tratados c/ DEX e metformina (300 mg/Kg, 4 dias)	$4365,00 \pm 792,50$
Controles (NaCl 0,9%, 7 dias) (n=11)	$4439,00 \pm 430,00$
Obesos (NaCl 0,9%, 7 dias) (n=5)	$8024,00 \pm 922,80^*$
Obesos tratados c/ carambola (800 mg/Kg, 7 dias) (n=8)	$6082,00 \pm 406,80^*$

Cada valor corresponde a média \pm e.p.m. * $p<0,05$ em comparação aos valores obtidos nos controles correspondentes. n=número de animais por grupo.

Resultados e discussão

Há um significativo aumento da utilização de produtos naturais com atividade antidiabética por pacientes portadores do diabetes (Prout, 1974 *apud* Jaouhari, 1999; Holman e Turner, 1991; Kameswara Rao *et al.*, 1997), provavelmente devido aos freqüentes efeitos adversos associados à utilização de insulina e agentes hipoglicemiantes orais. Diversos autores têm descrito a existência de mais de 400 espécies vegetais com atividade hipoglicemiantes (Mukherjee, 1981; Oliver-Bever, 1986; Atta-Ur-

Rahman e Zaman, 1989; Ivorra *et al.*, 1989; Rai, 1995; Alarcón-Aguilara *et al.*, 1998; Kameswara Rao *et al.*, 2001). No entanto, algumas dessas plantas, apesar de amplamente utilizadas na medicina popular, carecem da validação científica quanto a sua indicação terapêutica.

Uma outra espécie do gênero *Averrhoa*, a *Averrhoa bilimbi*, tem sido utilizada para o tratamento do diabetes (Chin, 1992; Goh *et al.*, 1995; Tan *et al.*, 1996). Tan *et al.* (1996) demonstraram que a administração por via intraperitoneal do extrato de frutos e folhas da *A. bilimbi* reduz os níveis de glicose sanguínea e a ingestão alimentar em ratos com diabetes induzido pela estreptozotocina. Além destes, Pushparaj *et al.* (1999, 2000) demonstraram que a administração oral, duas vezes ao dia, do extrato hidroalcoólico das folhas desta planta durante duas semanas na dose de 125 mg/Kg produziu uma redução significativa na glicemia e níveis de lipídios em animais diabéticos.

No Brasil, a *Averrhoa carambola* é utilizada como droga antidiabética. Provasi *et al.* (2001) demonstraram atividade anti-hiperglicemianta desta planta, utilizando o produto comercializado Glico-Vitae®, na dose de 30 mg/Kg, em ratos.

Para avaliar o efeito anti-hiperglicemianta desse extrato os animais foram tratados com dose única diária e foi realizado o teste de tolerância à glicose (GTT) nos diferentes grupos e modelos experimentais. A dose de extrato utilizada foi de 800 mg/Kg, já que doses menores não apresentaram efeito hipoglicemianta e doses superiores não apresentaram resultados significativamente diferentes da dose utilizada (dados não apresentados).

No diabetes tipo 1 experimental, o tratamento com o extrato de *Averrhoa carambola* não corrigiu a poliúria, glicosúria e a hiperglicemias observada nesses animais, não corrigindo, portanto, as alterações fisiopatológicas observadas no estado diabético. Além disso, a administração do extrato dessa planta não promoveu diminuição significativa nos picos hiperglicêmicos ou na curva glicêmica dos animais diabéticos tratados quando analisada a área sob a curva durante o teste do GTT. Entretanto, o tratamento de ratos diabéticos com insulina promoveu uma diminuição significativa da glicemia.

Já que a administração de insulina reduziu os níveis glicêmicos desses animais, os dados sugerem que esse extrato não apresenta uma atividade semelhante à insulina. Além disso, a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose elevados mesmo após o período de tratamento pode indicar que o extrato não apresenta um efeito acumulativo.

Pesquisas utilizando-se extratos de *Medicago sativa*, *Eucaliptus globulus* e *Sambuca nigra* têm demonstrado que essas plantas apresentam atividade secretora *in vivo* e *in vitro* de insulina. Esse fato sugere que a elevação dos níveis de insulina sérica induzida por esses extratos pode ser devida à presença de substâncias insulinotrópicas presentes nos extratos, o que induziria àquelas células beta funcionalmente intactas a produzirem insulina ou, ainda, estes poderiam proteger as células da deterioração de forma a mantê-las ativas e produzir insulina (Gray e Flatt, 1997, 1998; Gray et al., 2000). No modelo experimental de diabetes, o tratamento durante sete dias com o extrato não corrigiu a hiperglicemia observada nesses animais sugerindo indiretamente que este extrato não apresenta ação na secreção de insulina.

A obesidade e o diabetes não dependente de insulina são estados clássicos de resistência à insulina. Nessa condição, o menor consumo de glicose faz com que seus níveis séricos tendam a se elevar, acarretando maior estímulo para a produção de insulina podendo levar a um quadro de hiperinsulinemia.

No modelo experimental de intolerância à glicose e de resistência aguda à insulina induzida pela dexametasona, o tratamento com o extrato não corrigiu a hiperglicemia observada nesses animais. Esse efeito foi mantido após o tratamento com o extrato bruto de *Averrhoa carambola* e revertido com o tratamento com metformina. Além disso, o tratamento de animais controles (normoglicêmicos) com esse extrato não promoveu redução significativa na glicemia desses animais, indicando que este extrato não apresenta atividade hipoglicemianta.

A presença de efeito hipoglicemianta em animais normoglicêmicos após o tratamento com *Averrhoa carambola*, mas não em animais diabéticos indicaria que alguma função pancreática ou a presença de insulina é necessária para a atividade hipoglicemianta. No caso, isso poderia ser melhor observado em modelos experimentais de diabetes tipo 2 ou não dependente de insulina.

O tratamento de animais obesos com a *Averrhoa carambola* não corrigiu a hiperglicemia observada nesses animais. Esse dado parece indicar que a presença ou não da insulina não interfere na ausência deste efeito no extrato testado. Os resultados sugerem que a *Averrhoa carambola* não apresenta atividade anti-hiperglicemianta.

Os dados em conjunto permitem sugerir que o extrato dessa planta não apresenta atividade hipoglicemianta e anti-hiperglicemianta haja vista a ausência de efeitos em animais normoglicêmicos e

em diferentes modelos experimentais de hiperglicemia. Já que o diabetes é uma desordem crônica e requer terapia prolongada é necessária a manutenção do efeito de agentes hipoglicemiantes/anti-hiperglicemiantes por longo período. Além disso, se o extrato da planta tiver um início de atividade tardio, seus efeitos podem ser perdidos em estudos de screening. Por outro lado, pode ser que algumas das plantas utilizadas como antidiabéticas não apresentam efeito hipoglicemianta. Neste caso, a redução de carboidratos na dieta de pacientes diabéticos e também a atividade física poderiam justificar em parte a redução da glicemia (Roman-Ramos et al., 1991).

A utilização de misturas complexas de diversos vegetais pode também justificar um efeito antidiabético de plantas não observado quando da utilização de droga única. Corroborando a este fato, resultados contraditórios encontrados na literatura podem ser devidos ao uso de diferentes espécies de plantas que poderiam apresentar o mesmo nome popular.

Apesar da ausência de efeitos hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiantes, não pode ser descartada essa atividade, isso porque os modelos experimentais utilizados não detectam precisamente o efeito hipoglicemianta, a redução da absorção da glicose pelo intestino e também o efeito do armazenamento de substâncias ativas no organismo. Além disso, algumas plantas antidiabéticas somente apresentam atividade hipoglicemianta quando administradas cronicamente, provavelmente devido ao fato de que a substância hipoglicemianta deve atingir determinada concentração no organismo.

Conclusão

Considerando que o extrato bruto de *Averrhoa carambola*:

- não corrigiu os sinais fisiopatológicos do diabetes (poliúria, glicosúria, intolerância à glicose, hiperglicemia);

- não apresentou atividade hipoglicemianta em ratos normoglicêmicos e hiperglicêmicos, através dos modelos experimentais de diabetes tipo 1, de resistência aguda à insulina induzida pela DEX e de obesidade induzida pelo MSG;

Os dados obtidos em conjunto demonstram que o extrato bruto hidroalcoólico das folhas de *Averrhoa carambola* não apresenta atividades hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiantes, entretanto novos estudos devem ser realizados, para comprovar ou descartar essa atividade.

Referências

- ALARCON-AGUILARA, F.J. *et al.* Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *J. Ethnopharm.*, Lausanne, v. 61, p. 101-110, 1998.
- ATTA-UR-RAHMAN; ZAMAN, K. Medicinal plants with Hypoglycemic activity. *J. Ethnopharm.*, Lausanne, v. 26, p. 1-55, 1989.
- CHAU, C.F. *et al.* Insoluble fiber-rich fractions derived from *Averrhoa carambola*: hypoglycemic effects determined by in vitro methods. *Lebensm.-Wiss. U.-Technol.*, 2003.
- CHIN, W.Y. *A Guide to Medicinal Plants*. Singapore: Singapore Science Center, 1992.
- CORRÊA, M.P. *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, v. 6, 1926.
- DOLNIKOFF, M.S. *et al.* Neonatal Treatment with Monosodium Glutamate Increases Plasma Corticosterone in the Rat. *Neuroendocrinology*, Basel, v. 48, p. 645 -649, 1988.
- GOH, S. H. *et al.* *Malaysian Medicinal Plants for the treatment of cardiovascular diseases*. Malaysia: Pelanduk Publications, p. 62-63, 1995.
- GRAY, A.M.; FLATT, P.R. Pancreatic and extra-pancreatic effects of the tradicional anti-diabetic plant. *Medicago sativa* (Luceine). *Br. J. Nutr.*, Cambridge, v. 78, p. 325-334, 1997.
- GRAY, A.M.; FLATT, P.R. Antihyperglycemic actions of *Eucalyptus globulus* (Eucalyptus) are associated with pancreatic and extra-pancreatic effects in mice. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 128, p. 2319-2323, 1998.
- GRAY, A.M. *et al.* The tradicional plant treatment *Sambucus nigra* (Elder), exhibits insulin-like and insulin-releasing actions in vitro. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 130, p. 15-20, 2000.
- HARBONE, J.B. *Phytochemical methods*. 2. ed. London: Chapman and Hall, 1984.
- HOLMAN, R.R.; TURNER, R.C. Oral agents and insulin in the treatment of NIDDM. In: PICKUP, J.; WILLIAMS, G. (Ed.). *Text Book of Diabetes*. Oxford: Blackwell, 1991, p. 467-469
- IVORRA, M.D. *et al.* A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *J. Ethnopharm.*, Lausanne, v. 27, p. 243-275, 1989.
- JAOUHARI, J.T. *et al.* Hypoglycaemic response to *Zygophyllum gaetulum* extracts in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Ethnopharm.*, Lausanne, v. 64, p. 211-217, 1999.
- KAMESWARA RAO, B. *et al.* Herbal medicine: In the management of diabetes mellitus. *Manphar Vaidhya Patrika*, n. 1, 33-35, 1997.
- KAMESWARA RAO, B.; APPARAO, C.H. Hypoglycemic and anti-hyperglycemic activity of *Syzygium alternifolium* (Wt.) Walp. Seed extracts in normal and diabetic rats. *Phytomedicine*, Jena, v. 8, p. 88-93, 2001.
- MORTON, J.F. Carambola. In: MORTON, J.F. (Ed.). *Fruits of warm climates*. Miami: [s.n.], p. 125-128, 1987.
- MUKHERJEE, S.K. Indigenous drugs in Diabetes mellitus. *J. Diab. Assoc. Ind.*, v. 21, n. 1, p. 97-106, 1981.
- OLIVER-BEVER, B. Oral hypoglycemic action. In: OLIVER-BEVER, B. (Ed.) *Medicinal plants in Tropical West Africa*. London: Cambridge University Press, 1986, p. 245-267.
- PROVASI, M. *et al.* Avaliação da toxicidade e do potencial anti-hiperglicemiante da *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae). *Acta Scientiarum*, Maringá, v. 23, p. 665-669, 2001.
- PUSHPARAJ, P. *et al.* Effects of *Averrhoa bilimbi* on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic Sprague-Dawley rats. *Diabetologia*, New York, v. 1, p. 871, 1999.
- PUSHPARAJ, P. *et al.* Effects of *Averrhoa bilimbi* leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *J. Ethnopharm.*, Lausanne, v. 72, p. 69-76, 2000.
- RAI, M.K. A review on some antidiabetic plants of India. *Ancient Science of Life*, v. 24, p. 42-54, 1995.
- ROMAN-RAMOS, R. *et al.* Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. *Arch. Invest. Med.*, México, v. 22, p. 87-93, 1991.
- SANTOS, S. da C. *et al.* (Org.). *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. Porto Alegre: UFSC, 1999, cap. 24, p. 528-530.
- SCHENKEL, E.P. *et al.* (Org.). *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. Florianópolis: UFSC, 1999, cap. 27, p. 607-609.
- TAN, B.K.H. *et al.* Effects of *Averrhoa bilimbi* on blood sugar and food intake in streptozotocin-induce diabetic rats. *Phytomedicine*, Jena, v. 3, p. 271, 1996.
- TREASE, E.G.; EVANS, W.C. *Text book of pharmacognosy*. 13 th. London: Bailliere Tindall, 1989.

Received on February 21, 2005.

Accepted on June 01, 2005.