

Avaliação das atividades hipoglicemiante e anti-hiperglicemiante do extrato hidroalcoólico 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 hidroalcoólico 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 hidroalcoólico 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 decoção 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 n° 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 hipoglicemiante e anti-hiperglicemiante 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) dexametasona 0,1 mg/Kg via subcutânea; c) dexametasona e extrato de carambola; d) dexametasona 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.

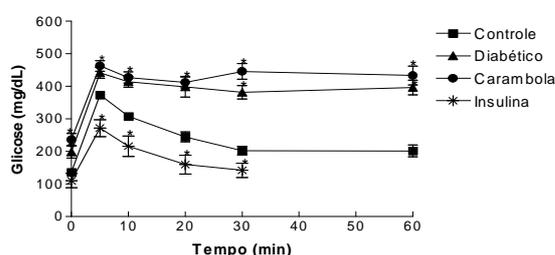


Figura 1. Teste de Tolerância à Glicose (GTT) obtido em animais controles (n=17), diabéticos (n=22), diabéticos tratados (n=30) com extrato bruto de *Averrhoa carambola* 800 mg/Kg e diabéticos tratados (n=8) com insulina NPH 1 UI, antes e após a administração de glicose por via endovenosa (0,5 mg/Kg).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

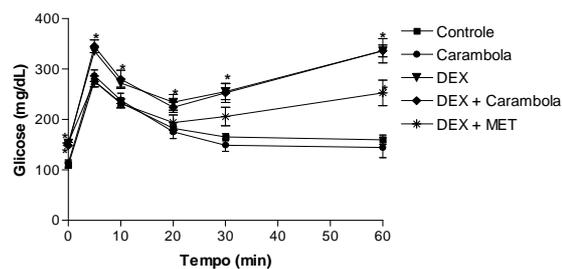


Figura 2. Teste de Tolerância à Glicose (GTT) obtido em animais controles (n=12), tratados com DEX (n=13), tratados com extrato bruto de *Averrhoa carambola* 800 mg/Kg (n=8), tratados com DEX e carambola (n=13) e com DEX e metformina (n=14), antes e após a administração de glicose por via endovenosa (0,5 mg/Kg). Cada ponto representa a média \pm 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.

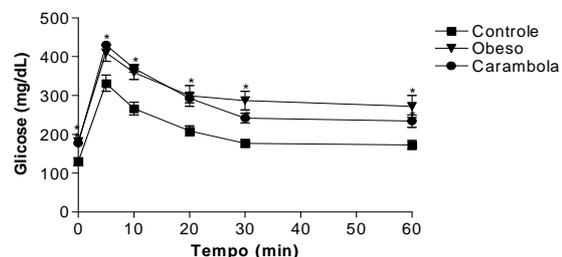


Figura 3. Teste de Tolerância à Glicose (GTT) obtido em animais controles (n=13), obesos (n=6) e obesos tratados com extrato de *Averrhoa carambola* (n=8) 800 mg/Kg, antes e após a administração de glicose por via endovenosa (0,5 mg/Kg). Cada ponto representa a média \pm e.p.m. * $p < 0,05$, quando comparado 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 ± 613,70
Diabéticos (NaCl 0,9%, 7 dias) (n=22)	11130,00 ± 672,70*
Diabéticos c/ carambola (800 mg/Kg, 7 dias) (n=26)	11810,00 ± 570,40*
Diabéticos c/ insulina NPH 1UI (n=8)	2347,00 ± 330,30*
Controles (NaCl 0,9%, 4 dias) (n=11)	4408,00 ± 420,20
Tratados com carambola (800 mg/Kg, 4 dias) (n=7)	3879,00 ± 441,90
Tratados com DEX (0,1 mg/Kg, 4 dias) (n=11)	7305,00 ± 605,90*
Tratados com DEX e carambola (n=11)	7525,00 ± 884,60*
Tratados c/ DEX e metformina (300 mg/Kg, 4 dias)	4365,00 ± 792,50
Controles (NaCl 0,9%, 7 dias) (n=11)	4439,00 ± 430,00
Obesos (NaCl 0,9%, 7 dias) (n=5)	8024,00 ± 922,80*
Obesos tratados c/ carambola (800 mg/Kg, 7 dias) (n=8)	6082,00 ± 406,80*

Cada valor corresponde a média ± 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 frequentes 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 hipoglicemiante (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 ingesta 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-hiperglicemiante desta planta, utilizando o produto comercializado Glico-Vitae®, na dose de 30 mg/Kg, em ratos.

Para avaliar o efeito anti-hiperglicemiante 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 hipoglicemiante 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 hiperglicemia 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*, *Eucalyptus 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 insulinoatrópicas 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 hipoglicemiante.

A presença de efeito hipoglicemiante 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 hipoglicemiante. 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-hiperglicemiante.

Os dados em conjunto permitem sugerir que o extrato dessa planta não apresenta atividade hipoglicemiante e anti-hiperglicemiante 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 hipoglicemiante. 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 hipoglicemiante e anti-hiperglicemiantes, não pode ser descartada essa atividade, isso porque os modelos experimentais utilizados não detectam precisamente o efeito hipoglicemiante, 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 hipoglicemiante quando administradas cronicamente, provavelmente devido ao fato de que a substância hipoglicemiante 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 hipoglicemiante em ratos normoglicêmicos e hiperglicêmicos, através dos modelos experimentais de diabetes tipo1, 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 hipoglicemiante e anti-hiperglicemiante, 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-induced 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.