

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO SUBCRÔNICA DE *Baccharis dracunculifolia* (BR 10 2012 020540-8) EM MODELO ANIMAL DE DIABETES TIPO I

Nilane Françoise Patel¹, Bruno Moreira Soares², Daniele Fernanda Renzi³, Andressa Razera Pezoti⁴, Jéssica Wouk⁵, Carlos Ricardo Maneck Malfatti^{6*}, Luiz Augusto Silva⁷, Vanusa Karini Savighago Savighago⁸, Felipe Nathanael Coelho Vaz⁹

^{1,2,3,4,5,6,7,8,9} Universidade Estadual do Centro-Oeste, PR, Brasil

Rec.:24/07/2017. Ace.:05/09/2017

RESUMO

O Diabetes *mellitus* (DM) destaca-se como um problema de saúde pública mundial. Diante disso, várias espécies de plantas vêm sendo utilizadas para tratar e/ou combater os sintomas do DM. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da ingestão subcrônica do extrato de *Baccharis dracunculifolia*, em modelo animal de DM. Foram utilizados 56 ratos machos da linhagem *Wistar*, tratados por 28 dias. O modelo de DM tipo I foi induzido pela administração de 60 mg kg⁻¹ de estreptozotocina. O grupo CB demonstrou 14,8% (p<0.05) menor consumo de ração que o grupo DB200. Quanto à ingestão hídrica, o grupo CDT teve maior ingesta (44,1%; p<0.05) com relação aos grupos tratados. Na glicemia capilar em jejum e pós-prandial, os grupos tratados apresentaram redução de 54,3% a 63,4% ao jejum e 37,9% a 45% no pós-prandial. Conclui-se que o extrato metanólico de *B. dracunculifolia* reduziu os níveis glicêmicos em ratos diabéticos tipo I.

Palavras-chave: *Baccharis*. Diabetes. Plantas medicinais.

EFFECTS OF *BACCHARIS DRACUNCULIFOLIA* (BR 10 2012 020540-8) SUB CHRONIC ADMINISTRATION IN AN ANIMAL MODEL OF DIABETES MELLITUS TYPE 1

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a public health problem worldwide. Therefore, several plant species are being utilized to treat and relieve DM symptoms. The objective of this study was to evaluate the effects of a sub chronic ingestion of *Baccharis dracunculifolia* extract in an animal model of DM. 56 male *Wistar* rats were treated for 28 days with the extract. DM type 1 was induced by an intraperitoneal administration of 60 mg kg⁻¹ of streptozotocin. CBB group demonstrated a 14.8% lower feed consumption than the group DB200 (p<0.05). Regarding hydric ingestion, group CDT ingested more water (44.1%) than the other treated groups (p<0.05). In glycemia analyses, treated groups presented a reduction of 54.3% to 63.4% in fasting, and 37.9% to 45% in postprandial tests. It is concluded that the methanolic extract of *B. dracunculifolia* reduced glycemic levels of type 1 diabetic rats.

Keywords: *Baccharis*. Diabetes. Medicinal plants.

Área(s) tecnológica(s): Produtos naturais. Fitoterapia.

*Autor para correspondência: crmalfatti@gmail.com

INTRODUÇÃO

Na atualidade, o diabetes *mellitus* (DM), pode ser considerado uma patologia global, atingindo os mais diversos contextos comunitários, sendo destacado como um grave problema de saúde pública mundial (BRASIL, 2006; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2011).

Estudos evidenciam um grande potencial de morbimortalidade do DM, podendo gerar diversas complicações em indivíduos acometidos pela patologia, tais como: retinopatias, neuropatias, cardiopatias e nefropatias, levando também a um grande número de casos de mortalidade. Assim, otimizar o controle glicêmico é o ponto chave para propiciar uma melhor qualidade de vida a todos os indivíduos portadores do DM (BRASIL, 2006; PETERSEN e SHULMAN, 2006; OMS, 2011; RANG et al., 2004; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2011).

Aproximadamente, 300 milhões de pessoas apresentam o DM em todo o mundo, sendo que cerca de 90% destes indivíduos possuem o DM tipo 2 ou não-insulino dependente. No Brasil, o quadro atual do DM na população é muito preocupante, com cerca de 10 milhões de pacientes. Contudo, as projeções para o ano de 2030 não são animadoras, onde estimativas apontam que os casos de DM podem passar de 350 milhões em todo o mundo (BRASIL, 2006; SBD, 2011; SBD, 2014; WILD et al., 2004; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2011).

Diante desse panorama atual e projeções futuras, fica claro que o DM, deve ser tratado de forma interdisciplinar, como um grave problema de saúde pública mundial. Nesse sentido, ressalta-se a busca de novos fármacos com base na fitoterapia, na etnofarmacologia e na interdisciplinaridade, que possam auxiliar com eficácia terapêutica aos pacientes acometidos pelo DM, sobretudo pela presença da grande diversidade da flora natural brasileira (BRASIL, 2006; PINHEIRO, 2006; KALLUF, 2008; ALVES, 2007; BUSSMANN, 2009).

A planta *Baccharis dracunculifolia* ou alecrim-do-campo, como é conhecida popularmente, é amplamente aceita na medicina popular, devido sua atividade anti-inflamatória, antioxidante, no tratamento de doenças do sistema digestório, inapetência, afecções febris, antiulcerogênica, imunomoduladora, anticarcinogênica e outras (MENEZES, 2005; LEMOS et al., 2007; MISSIMA et al., 2007; LEITÃO et al., 2004).

Este fato incentiva novos estudos com esta planta medicinal dentro do campo experimental, em nível clínico, com o objetivo de averiguar a presença de outros compostos ativos que possam cooperar de maneira positiva para o tratamento de doenças crônicas como o DM, que atinge grande número da população global atualmente (BUSSMANN, 2009; LEITE, 2009; SBD, 2011; SBD, 2014).

Neste sentido, o uso de *B. dracunculifolia* tem sido estudado em diferentes modelos, tais como: o estudo de Hocayen et al. (2015), observando uma proteção das ilhotas pancreáticas e prevenção de danos celulares irreversíveis em modelos de diabetes e obesidade; e o estudo de Pereira (2014), o qual apresentou resultados positivos em modelo de diabetes, onde ocorreu queda dos níveis de glicemia capilar de jejum e proteção de danos em órgãos, como fígado, rins e pâncreas.

O uso de extrato de *Baccharis dracunculifolia* para o tratamento de diabetes e obesidade, como citado anteriormente, é fruto do depósito de patente (BR 10 2012 020540-8) e publicação do INPI.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo, foi avaliar o efeito da administração subcrônica de diferentes doses do extrato metanólico de *Baccharis dracunculifolia* sobre a evolução ponderal, ingestão hídrica e alimentar e níveis glicêmicos em um estudo pré-clínico com modelo de DM tipo I.

METODOLOGIA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) sob o número 008/2014.

Animais do experimento

Foram utilizados 56 ratos machos, albinos da linhagem *Wistar* com 120 dias e peso inicial médio de 350 gramas. Os ratos foram adquiridos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM – Campus Maringá).

Durante o experimento, os animais ficaram acondicionados no Biotério LEMA (Laboratório de Experimentação e Manutenção Animal), com temperatura controlada ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) e fotoperíodo de 12 horas claro/12 horas escuro.

A água e ração foram fornecidas *ad libitum* durante todo o experimento, com exceção dos momentos em que os animais deveriam estar em jejum de ração. No decorrer do estudo, foi realizada pesagens dos animais e da ração consumida por eles. Também foi avaliado o consumo de água semanalmente para verificação e acompanhamento do desenvolvimento dos animais.

Material botânico e preparação do extrato

A planta *Baccharis dracunculifolia* foi coletada durante o mês de julho de 2014, durante 2 dias distintos, com temperatura média de aproximadamente 15°C e umidade relativa do ar em torno de 70%. As coletas foram realizadas no município de Guarapuava, PR, com as seguintes coordenadas geográficas: Latitude Sul $25^\circ23'36''$ e Longitude Oeste $51^\circ27'19''$. A exsiccata da planta foi depositada no Herbário do Museu Botânico Municipal de Curitiba (HMBM) e registrada com o número 388374.

A secagem das plantas ocorreu de forma natural, à sombra, num período de 20 dias em temperatura ambiente (15° a 25°C). Posteriormente, as plantas secas foram desfolhadas, moídas, peneiradas e reservadas em plásticos selados até o momento da extração.

Foram feitas 04 amostras de solução utilizando 50g das folhas moídas para cada 220 mL de metanol, que foram submetidos ao agitador magnético por uma semana, totalizando 3400 g de planta pulverizada.

Na sequência, a solução obtida foi filtrada. O filtrado primeiramente foi evaporado no rotaevaporador (20-25 rpm) a 60°C e em seguida, permaneceu no banho-maria durante 3 dias a uma temperatura de 40°C para a evaporação completa do solvente (metanol) e obtenção do extrato bruto das folhas da planta. Para obtenção do extrato final, o extrato bruto foi diluído em solução “Tween 80” e água destilada, na proporção 1/8, apresentando um rendimento final de 11% em relação ao peso bruto das folhas utilizadas inicialmente.

Indução ao diabetes *mellitus* tipo I

Para a indução ao diabetes, a estreptozotocina (STZ) (60 mg kg^{-1}) diluída em tampão citrato em pH 4,5, foi injetada nos animais por via intraperitoneal (i.p.), em dose única. Os controles não diabéticos receberam injeção i.p. de NaCl 0,9%, em dose única e equimolar da STZ.

Após 72 horas da indução, a glicemia foi controlada através de coleta sanguínea, por punção caudal, analisada em glicosímetro da marca *Contour TS Bayer*[®], para confirmação do quadro de DM nos animais, utilizando padrão de 250 mg/dl ou mais para confirmação dos animais diabéticos na análise em jejum (PEREIRA, 2014).

Distribuição dos grupos e administração dos tratamentos

Foram utilizados 56 ratos, dos quais formaram 8 grupos, compostos por 7 animais cada, acondicionados em 3 ou 4 animais por caixa. Os grupos foram estabelecidos aleatoriamente, de acordo com tratamento subcrônico de 28 dias: Grupo 1 - Controle Tween (CT) recebeu como tratamento “Tween 80” + água destilada; Grupo 2 – Controle Baccharis (CB) tratado com extrato de *B. dracunculifolia* (200 mg kg⁻¹) (grupos 1 e 2 como controles não diabéticos); Grupo 3 – Controle Diabéticos (CDT) tratados com “Tween 80” + água destilada; Grupo 4 – Diabéticos Sulfoniluréia (DS) recebeu tratamento de Sulfoniluréia (10 mg kg⁻¹); Grupo 5 – Diabéticos Baccharis 50 mg (DB50) tratados com extrato *B. dracunculifolia* (50 mg kg⁻¹); Grupo 6 – Diabéticos Baccharis 100 mg (DB100) tratados com extrato *B. dracunculifolia* (100 mg kg⁻¹); Grupo 7 – Diabéticos 200 mg (DB200) recebeu tratamento de extrato de *B. dracunculifolia* (200 mg kg⁻¹); Grupo 8 – Diabéticos Baccharis 200 mg + Sulfoniluréia (DB200S) tratados com extrato de *B. dracunculifolia* (200 mg kg⁻¹) + Sulfoniluréia (10 mg kg⁻¹). Os grupos de 3 a 8 foram induzidos ao diabetes via STZ. Todos os tratamentos foram administrados via gavagem, em dose única diária, realizada no período matutino, na fase escura e ativa dos animais.

Procedimentos e instrumentos de coleta

Os animais foram tratados e avaliados semanalmente quanto à evolução ponderal, consumo alimentar e ingestão hídrica, além da avaliação da glicemia capilar em jejum e do teste oral de tolerância à glicose.

Após os 28 dias de tratamento, os animais em jejum prévio de 12 horas foram submetidos à coleta de sangue e posteriormente à eutanásia por deslocamento cervical.

Avaliações de controle experimental

A evolução ponderal, consumo alimentar e ingestão hídrica foram avaliados semanalmente, através do peso dos ratos, da ração e análise de consumo de água.

A glicemia capilar de jejum, foi avaliada através de coleta de uma gota de sangue via veia caudal e determinada por glicosímetro de fitas (*Contour TS Bayer*[®]) e seus valores expressos em mg/dl. Os animais foram mantidos em jejum de 12 horas, para os dias 1, 7, 14 e 21 do estudo.

No teste oral de tolerância à glicose (TOTG), os animais foram mantidos em jejum de 12 horas no 14º do experimento. A coleta foi realizada via veia caudal, com uma gota de sangue, correspondendo ao tempo (T0). Em seguida, foi administrado glicose (1 mg kg⁻¹ de peso corporal) em dose única, via gavagem e coletadas amostras nos tempos 30 (T30), 60 (T60) e 120 (T120) minutos após a administração. A determinação da glicemia foi realizada por meio de glicosímetro de fitas (*Contour TS Bayer*[®]) e seus valores expressos em mg/dl.

Análises estatísticas

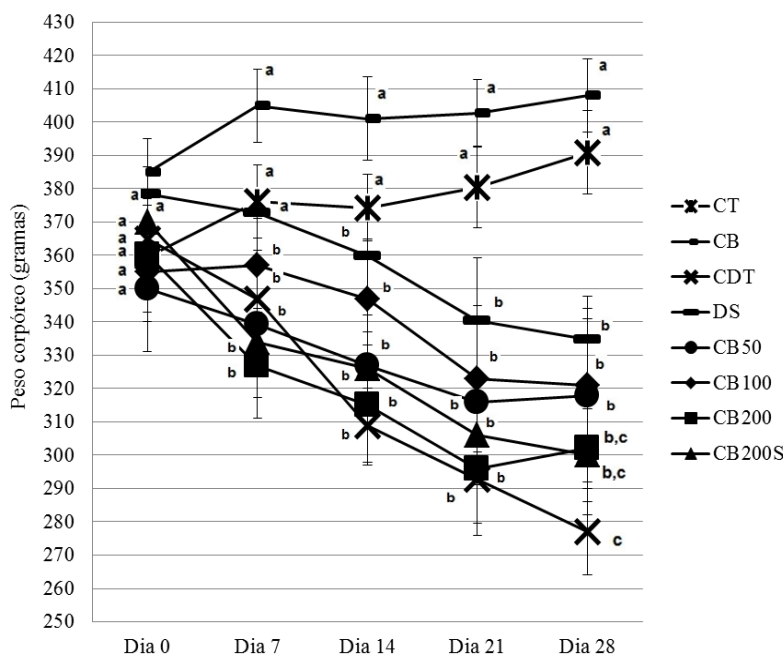
Os resultados foram expressos como média e desvio-padrão. As análises foram realizadas e avaliadas empregando o *software* SPSS 13.0 para *Windows*[®]. Primeiramente, foi realizada análise de normalidade das variáveis utilizando o teste de Shapiro-Wilk e após, devido normalidade constatada, foi aplicado o teste estatístico ANOVA de uma via, considerando significância de p<0,05. Para identificar as diferenças significativas foi utilizado o teste Post-hoc Student-Newman-Keuls.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Evolução ponderal

Os dados da evolução ponderal de peso corpóreo dos animais são expostos na figura 1.

Figura 1 - Efeito do *Baccharis dracunculifolia* no peso corpóreo dos animais.



Controle tween - CT; controle Baccharis - CB; controle diabéticos - CDT; diabéticos sulfoniluréia - DS; diabéticos Baccharis 50 mg - DB50; diabéticos Baccharis 100 mg - DB100; diabéticos Baccharis 200 mg - DB200 e diabéticos Baccharis 200 mg + sulfoniluréia - DB200S. Valores de peso corpóreo em gramas durante o experimento. Dia 0 representa início do tratamento. Dados representam a média \pm DP (n=56). (a,b,c) letras diferentes são estatisticamente diferentes entre os grupos ($p < 0.05$; StudentNewman-Keuls após ANOVA oneway).

Conforme demonstrado na figura 1, é possível perceber, que houve diferença estatística sobre o peso corpóreo, a partir do 7º dia de pesagem, para o grupo, CT (376,1 g; $p < 0.05$) e no grupo CB (405,0 g; $p < 0.05$), quando comparados com o grupo CDT (346,8 g; $p < 0.05$), DB50 (339,4 g; $p < 0.05$), DB100 (357,0 g; $p < 0.05$), DB200 (327,0 g; $p < 0.05$) e DB200S (334,0 g; $p < 0.05$). Somente o grupo DS (372,7 g) não apresentou diferença estatística com os grupos não diabéticos nesse momento de avaliação.

Quando avaliado os dias 14 e 21, o peso corpóreo dos grupos controle não diabéticos (CT e CB) permaneceram demonstrando valores superiores de peso corpóreo entre 4,1% a 21,1% (14º dia) e 11,8% a 29,9% (21º dia) para CB ($p < 0.05$) e de 11,5% a 29,7% (14º dia) e 18,3% a 37,5% (21º dia) para CT ($p < 0.05$) na comparação com os demais grupos diabéticos (CDT, DS e DB50, DB100, DB200, DS200S).

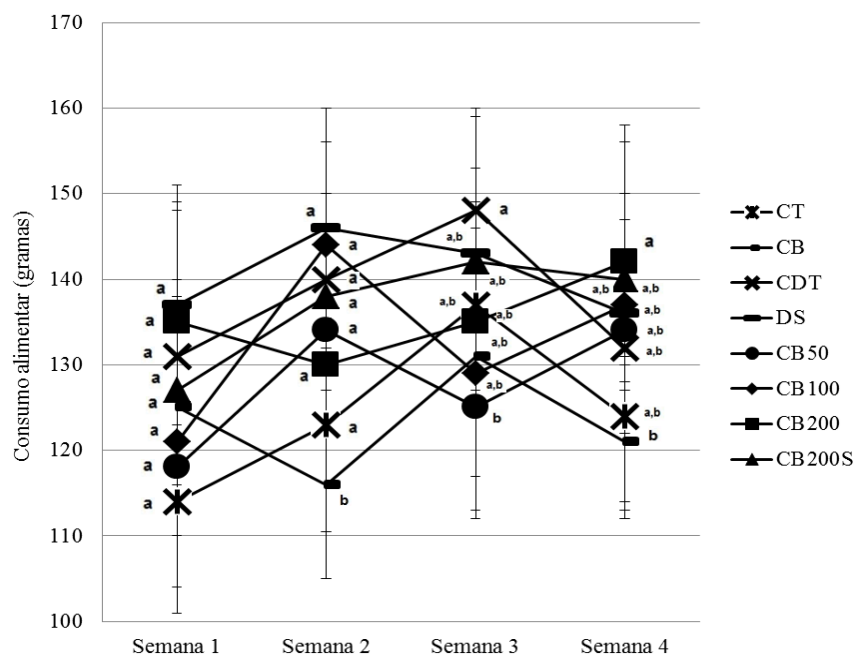
Ao final do tratamento (28º dia), os grupos não diabéticos CT (390,9 g) e CB (408,0 g) ainda tiveram um maior peso corpóreo em gramas quando comparados aos demais grupos diabéticos avaliados ($p < 0.05$).

É importante ressaltar que o grupo CDT, a partir do 14º dia até ao fim do experimento demonstrou em média de 3,6% a 27,4% ($p < 0.05$) menor peso corpóreo quando comparado aos demais grupos avaliados nesse trabalho. Já os grupos DB50 (318,0 g) e DB100 (321 g) no 28º dia apresentaram valores de peso corpóreo superiores ao grupo diabético tween – CDT (277,0 g), mostrando ao final do experimento uma minimização da perda de peso corpóreo em gramas nesses grupos tratados com o extrato da planta *B. dracunculifolia*, especialmente nessas dosagens inferiores ($p < 0.05$).

Consumo alimentar

Os dados de consumo alimentar podem ser verificados na figura 2.

Figura 2 - Efeito do *Baccharis dracunculifolia* no consumo alimentar dos animais.



Controle tween - CT; controle Baccharis - CB; controle diabéticos - CDT; diabéticos sulfoniluréia - DS; diabéticos Baccharis 50 mg - DB50; diabéticos Baccharis 100 mg - DB100; diabéticos Baccharis 200 mg - DB200 e diabéticos Baccharis 200 mg + sulfoniluréia - DB200S. Valores de consumo de ração em gramas durante as 04 semanas do experimento. Dados representam a média \pm DP ($n=56$). (a,b) letras diferentes são estatisticamente diferentes entre os grupos ($p < 0.05$; StudentNewman-Keuls após ANOVA oneway).

Quanto ao consumo alimentar de ração (semana 1), não houve (Figura 2) diferença estatística entre os grupos avaliados nesse primeiro momento. Já na 2ª semana, constatou-se diferença estatística do grupo CB (116,0 g) com os demais grupos avaliados, em favor de uma diminuição entre 5,7% e 20,5% no consumo de ração pelo grupo CB nessa comparação ($p < 0.05$).

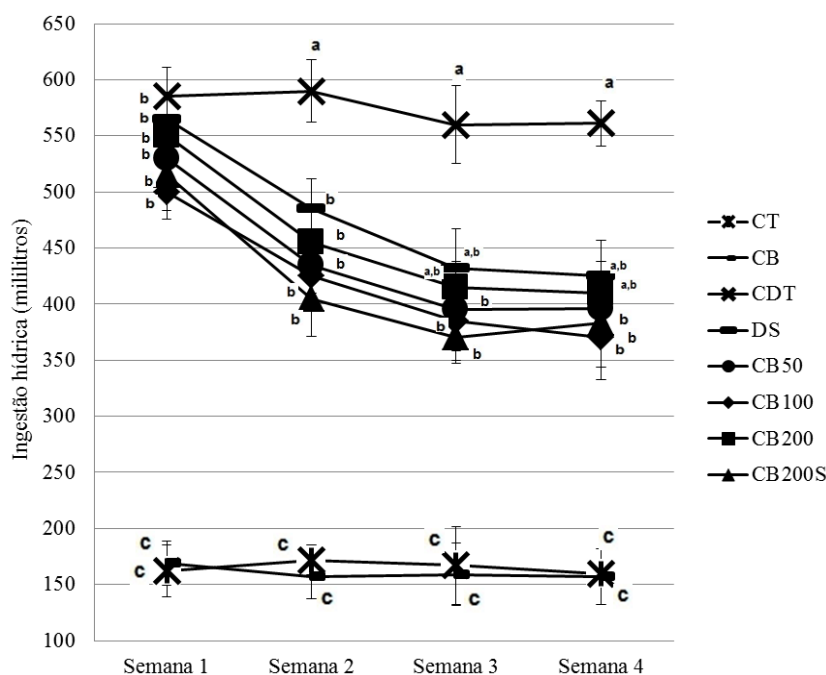
Em relação 3ª semana, foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos DB50 (125,0 g) e CDT (148,0 g), com elevação do nível de consumo de ração de 18,4% do grupo diabético CDT na comparação com o grupo DB50 ($p < 0.05$).

Ao final do tratamento (4ª semana), novamente o grupo CB (121,0 g) demonstrou 14,8% menor consumo de ração em gramas na comparação com o grupo DB 200 (142,0 g) nessa avaliação ($p < 0.05$).

Ingestão hídrica

A ingestão hídrica semanal dos animais ao longo do tratamento está descrita na figura 3.

Figura 3 - Efeito do *Baccharis dracunculifolia* na ingestão hídrica dos animais.



Controle tween - CT; controle Baccharis - CB; controle diabéticos - CDT; diabéticos sulfoniluréia - DS; diabéticos Baccharis 50 mg - DB50; diabéticos Baccharis 100 mg - DB100; diabéticos Baccharis 200 mg - DB200 e diabéticos Baccharis 200 mg + sulfoniluréia - DB200S. Valores de ingestão hídrica em mililitros durante as 04 semanas do experimento. Dados representam a média \pm DP (n=56) (a,b,c) letras diferentes são estatisticamente diferentes entre os grupos ($p < 0,05$; StudentNewman-Keuls após ANOVA oneway).

Na 1ª semana, não foi possível observar diferença estatística entre os grupos diabéticos analisados. Entretanto, uma menor ingestão hídrica dos grupos CB (169,0 ml) e CT (162,0 ml) foi constatada, quando comparada aos grupos diabéticos ($p < 0,05$). Na 2ª semana, houve diferença estatística entre os grupos DB50 (435,0 ml), DB100 (425,0 ml), DB200 (455,0 ml) e DB200S (405,0 ml), assim como, CT (172,0 ml) e CB (157,0 ml) em relação à CDT (590,0 ml), nos quais os grupos tratados (DB50, DB100, DB200 e DB200S) mostraram uma minimização da ingestão hídrica, especialmente na comparação com o grupo diabético não tratado (CDT).

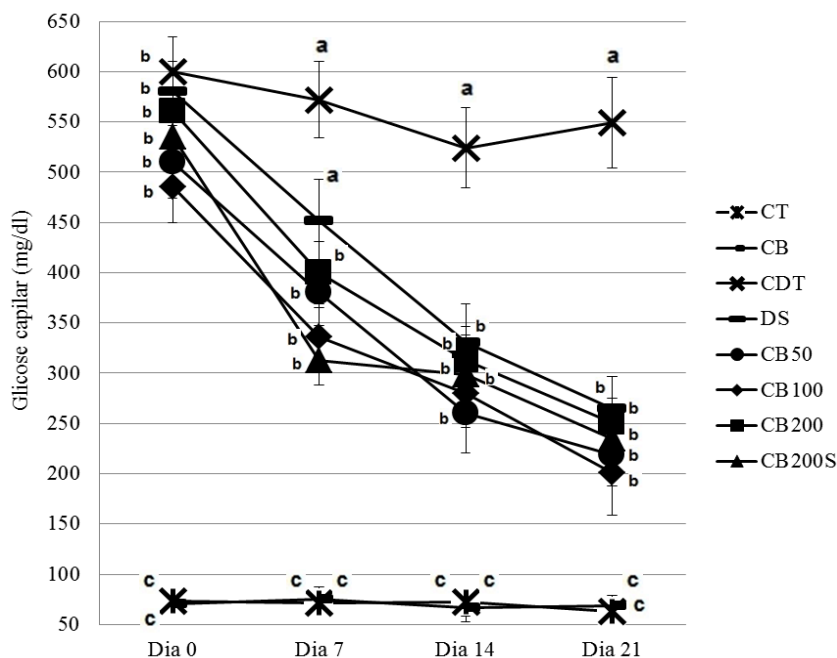
A partir da 3ª semana, os grupos DB50 (395,0 ml), DB100 (385,0 ml) e DB200S (370,0 ml) foram estatisticamente diferentes dos demais grupos, apresentando valores intermediários entre os grupos não diabéticos CT (167,0 ml), CB (159,0 ml) e o grupo controle diabético CDT (560,0 ml) até o fim do experimento ($p < 0,05$).

O grupo CDT (570,4 ml), a partir da 2ª semana até a 4ª semana, mostrou uma maior ingestão hídrica em relação aos demais grupos analisados, com uma elevação do consumo de água em 39,6%, 45,0%, e 47,7%, na comparação com os grupos DB50 (408,6 ml), DB100 (393,3 ml) e DB200S (386,0 ml), respectivamente ($p < 0,05$).

Glicemia capilar

Os dados referentes a avaliação semanal da glicemia ao longo do experimento (21 dias), estão dispostos na figura 4.

Figura 4 - Efeito do *Baccharis dracunculifolia* sobre a glicemia durante o período experimental.



Controle tween - CT; controle Baccharis - CB; controle diabéticos - CDT; diabéticos sulfoniluréia - DS; diabéticos Baccharis 50 mg - DB50; diabéticos Baccharis 100 mg - DB100; diabéticos Baccharis 200 mg - DB200 e diabéticos Baccharis 200 mg + sulfoniluréia - DB200S. Valores de glicemia capilar durante o experimento; Dia 0 representa início do tratamento. Dados representam a média \pm DP (n=56). (a,b,c) letras diferentes são estatisticamente diferentes entre os grupos ($p < 0.05$; StudentNewman-Keuls após ANOVA oneway). As medidas foram realizadas após 12h de jejum alimentar.

A diminuição dos níveis de glicose ocorreu a partir do 7º dia de tratamento nos grupos que receberam o extrato da planta, DB50 (33,5%; 380,0 mg/dl), DB100 (41,3%; 336,0 mg/dl), DB200 (30,1%; 400 mg/dl) e DB200S (45,3%; 313,0 mg/dl) em comparação com o grupo CDT (572,0 mg/dl) ($p < 0.05$). A partir do 14º dia, o grupo DS (37,0%; 330 mg/dl) também demonstrou redução da glicemia capilar em relação com o grupo CDT (524 mg/dl), ($p < 0.05$).

A redução dos níveis glicêmicos nos grupos diabéticos, tratados com o extrato de *B. dracunculifolia*, permaneceu ao longo da semana final de acompanhamento (21º dia), sendo observadas diferenças estatísticas entre os grupos DB50 (60,1%; 219,0 mg/dl), DB100 (63,4%; 201,0 mg/dl), DB200 (54,3%; 251,2 mg/dl), DS (51,7%; 265,5 mg/dl) e DB200S (57,2%; 235,4 mg/dl) na comparação com o grupo CDT (549,4 mg/dl), ($p < 0.05$).

Quanto aos grupos CT e CB, estes mostraram, ao longo do estudo, valores lineares e inferiores de glicose (CT=76,0%; CB=75,4) na comparação com os grupos diabéticos ($p < 0.05$).

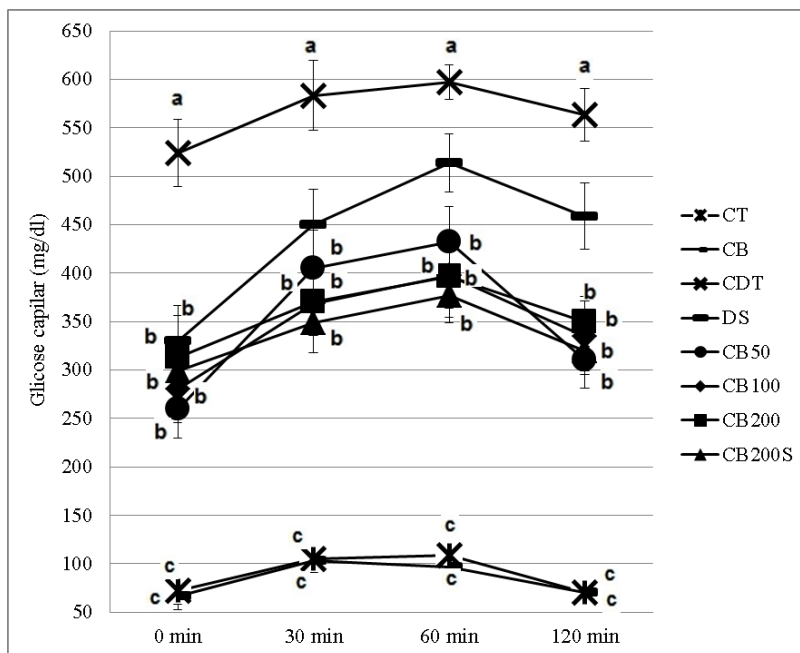
Vale salientar, que ao final da avaliação (21º dia), os grupos DB50 (57,1%; 219,1 mg/dl), DB100 (58,5%; 201,2 mg/dl) e DB200 (55,1%; 251,5 mg/dl) ainda apresentaram uma importante redução dos valores de glicose em comparação com os valores desses mesmos grupos ao início do tratamento ($p < 0.05$).

Teste oral de tolerância à glicose (TOTG)

PATEL, N.F. et al.. Efeitos da administração subcrônica de *baccharis dracunculifolia* (BR 10 2012 020540-8) em modelo animal de diabetes tipo I.

Os resultados indicativos à resposta da glicemia sanguínea dos animais após o estímulo com concentração padrão de glicose (pós-prandial) são apresentados na Figura 5.

Figura 5. Evolução da glicemia no teste oral de tolerância a glicose.



Controle tween - CT; controle Baccharis - CB; controle diabéticos - CDT; diabéticos sulfoniluréia - DS; diabéticos Baccharis 50 mg - DB50; diabéticos Baccharis 100 mg - DB100; diabéticos Baccharis 200 mg - DB200 e diabéticos Baccharis 200 mg + sulfoniluréia - DB200S. Valores de glicemia capilar durante o TOTG. Dados representam a média \pm DP (n=56). (a,b,c) letras diferentes são estatisticamente diferentes entre os grupos ($p < 0.05$; StudentNewman-Keuls após ANOVA oneway). As medidas foram realizadas após 12h de jejum alimentar.

Na avaliação de jejum e nas quantificações 30, 60 e 120 minutos do TOTG, os grupos tratados com o extrato DB50 (0 min= 260,1 mg/dl; 30 min= 405,4 mg/dl, 60 min= 432,2 mg/dl, 120min= 310,0 mg/dl), DB100 (0 min= 280,4 mg/dl; 30 min= 368,2 mg/dl, 60 min= 397,2 mg/dl, 120min= 335,0 mg/dl), DB200 (0 min= 313,1 mg/dl; 30 min= 370,2 mg/dl, 60 min= 396,2 mg/dl, 120min= 350,0 mg/dl) e DB200S (0 min= 299,0 mg/dl; 30 min= 348,4 mg/dl, 60 min= 376,5 mg/dl, 120min= 320,0 mg/dl), apresentaram na curva, valores glicêmicos inferiores ao grupo controle diabético (CDT) e superiores aos grupos não diabéticos (CT e CB), ($p < 0.05$).

Evolução ponderal, consumo alimentar e ingestão hídrica

Os animais foram acompanhados semanalmente quanto a sua evolução ponderal, consumo alimentar de ração e ingestão hídrica, na comparação entre os animais não diabéticos (CT e CB), diabéticos tratados com planta (DB50, DB100 e DB200) e/ou hipoglicemiante (DS e DB200S) e diabéticos placebo (CDT). Na avaliação semanal da evolução ponderal (Figura 1), os grupos diabéticos, de uma forma geral, mostraram peso corpóreo inferior quando comparados aos controles não diabéticos (CT e CB), contudo, a partir do 14º dia até ao fim do experimento o grupo diabético tween (CDT) demonstrou menor peso dos animais quando comparado aos demais grupos diabéticos avaliados, com diferença estatística para os grupos DS, DB50 e DB100.

No consumo alimentar, foram visualizados (Figura 2) dados de consumo de ração com valores próximos entre todos os grupos, especialmente ao longo das duas primeiras semanas avaliadas. Em linhas gerais, pode-se perceber que os controles não diabéticos mostraram menor consumo de ração, em gramas, na comparação com os outros grupos, onde os animais diabéticos não tratados apresentaram um consumo alimentar ligeiramente superior na média e os demais grupos tratados, com o extrato de *B. dracunculifolia*, obtiveram dados intermediários com diversas oscilações durante as etapas de avaliação realizadas.

Pela avaliação da ingestão hídrica dos animais, notou-se (Figura 3) ao longo das 4 semanas analisadas, uma maior ingestão do grupo diabético não tratado (CDT), essencialmente a partir da 2ª avaliação (semana b2) até a finalização do estudo, com valores estatisticamente inferiores de consumo de água para os grupos tratados, com ênfase para os grupos que receberam as menores doses de administração do extrato (DB50 e DB100).

De maneira geral, os dados supracitados, corroboram com outros estudos que utilizaram o mesmo modelo experimental, quanto a evolução de peso corpóreo, consumo alimentar de ração e ingestão hídrica de ratos diabéticos e não diabéticos, na associação com a agressividade e características observadas no diabetes induzido nesse experimento (TAKADA et al., 2007; SOUZA et al., 2009; SALES et al., 2010; GANDHI et al., 2012, LOBATO, 2014; PEREIRA, 2014).

Salienta-se que na presente pesquisa, foram observadas melhorias ao longo do período subcrônico, nos 3 parâmetros de desenvolvimento animal avaliados, sobretudo quanto à evolução de peso corpóreo e de ingestão hídrica na comparação dos animais que receberam o extrato da planta nas suas diferentes doses com o grupo de animais diabéticos tween (CDT).

Glicemia capilar e teste oral de tolerância à glicose (TOTG)

A glicemia capilar em jejum foi verificada durante 4 momentos (início, dia 07, 14 e 21) ao longo do experimento, onde foi observado pelo tratamento com o extrato da planta *B. dracunculifolia* uma redução dos níveis glicêmicos dos grupos tratados, especialmente a partir da 2ª verificação (7º dia) até o fim do acompanhamento (21º dia), principalmente no que tange a comparação das doses inferiores do extrato (50 e 100 mg), na relação com os animais diabéticos não tratados.

No que se refere ao teste oral de tolerância a glicose (TOTG), todos os grupos tratados com *B. dracunculifolia* em suas diferentes doses e associações, apresentaram níveis glicêmicos estatisticamente diferentes dos demais grupos, mostrando valores inferiores de glicose capilar entre os grupos não diabéticos (CT e CB) e o grupo controle diabético (CDT), e também valores inferiores aos animais que receberam, de forma exclusiva, o hipoglicemiante sulfoniluréia.

Dessa forma, sugere-se que a atividade antiinflamatória e antioxidante presente no extrato da planta *B. dracunculifolia*, pode ter levado a redução da glicemia capilar, tanto em jejum ao longo dos 21 dias, como também na avaliação pelo TOTG (0, 30, 60 e 120 minutos), especialmente aos grupos tratados (DB50, DB100 e DB200), inclusive com resultados de glicose capilar, similar ou mesmo inferior, na comparação com o grupo que recebeu exclusivamente a sulfoniluréia (DS) além de, resultados estatisticamente inferiores ao grupo diabético não tratado (CDT) em ambas as avaliações.

Essas atividades bioativas e potencialmente hipoglicemiantes presentes nas plantas do gênero *Baccharis* e, por consequência, em *Baccharis dracunculifolia* são advindas da sua composição química, essencialmente pela presença de compostos fenólicos, como os ácidos fenólicos e flavonóides, cumarinas, que seriam importantes adjuvantes para a redução da glicemia e demais proteções aos danos causados pela agressividade do modelo de diabetes induzido (MENEZES, 2005; ABAD; BERMEJO, 2007; LEMOS, 2007; TAKADA et al., 2007; ANSARULLAH et al., 2011).

CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que o tratamento com extrato de *B. dracunculifolia* promove redução dos níveis glicêmicos em modelo animal de DM tipo I, nas diferentes doses administradas, inclusive nas doses inferiores de 50 mg kg⁻¹ e 100 mg kg⁻¹. Os resultados obtidos corroboram com outros estudos e demonstram a importância do desenvolvimento de mais pesquisas sobre a viabilidade e as possíveis aplicações deste extrato, a fim de, diminuir os efeitos causados pelo diabetes *mellitus* tipo I.

REFERENCIAS

ABAD, M.J.; BERMEJO, P. *Baccharis* (Compositae): a review update. **Arkivoc**, v. 7, n. 1, p. 76-96, 2007.

ALVES, N. M. **Estudo farmacognóstico e da toxicidade experimental (aguda e subaguda) do Guatambu (*Aspidosprema subincanum* Mart)**. Brasília: UNB, 2007. 98 f. Dissertação (Ciências da Saúde) – Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, 2007.

ANSARULLAH, A.; BHARUCHA, B; DWIVED, M; LADDHA, N.C.; BEGUM, R.; HARDIKAR, A.A.; RAMACHANDRAN, A. Antioxidant rich flavonoids from *Oreocnide integrifolia* enhance glucose uptake and insulin secretion and protects pancreatic bcell from streptozotocin insult. **Complementary and Alternative Medicine**. v. 11, n. 126, p. 1-13, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus**. Brasília. Ministério da Saúde. 2006. 64p.il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BUSSMANN, R. W. **Ethnobotany and Biodiversity and Conservation**. Disponível em: <www.olorien.org/rbussmann/academicCV.php>. Acesso em: 09 abr. 2014.

GANDHI, G.R.; IGNACIMUTHU, S.; PAULRAJ, M.G. Hypoglycemic and b-cells regenerative effects of *Aegle marmelos* (L.) Corr. barkextract instreptozotocininduced diabetic rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n.4, p. 1667–1674, 2012.

HOCAYEN, P. A. S. *Baccharis dracunculifolia* methanol extract enhances glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic islets of monosodium glutamate induced-obesity model rats. **Pharm Biol**, Early Online: 1-9, 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION – IDF. Disponível em: <<http://www.idf.org/>>. Acesso em: 15 mar. 2014.

KALLUF, L. J. H. **Fitoterapia funcional: dos princípios ativos à prescrição de fitoterápicos**. 1 ed. São Paulo: VP Editora, 2008.

PATEL, N.F. et al.. Efeitos da administração subcrônica de *baccharis dracunculifolia* (BR 10 2012 020540-8) em modelo animal de diabetes tipo I.

LEITÃO, D. P. Et al. Comparative evaluation of in-vitro effects of Brazilian green propolis and *Baccharis dracunculifolia* extracts on cariogenic factors of *Streptococcus mutans*. **Biology Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 11, p. 1834-1839, 2004.

LEITE, M. F. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsões contendo extrato e óleo essencial de *B. dracunculifolia* para enxaguatório bucal**. São Paulo: USP, 2009. 166 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, 2009.

LEMOES, M.; BARROS, M. P.; SOUSA, J.P.B.; DA SILVA FILHO, A.A.; BASTOS, J.K.; DE ANDRADE, S.F. *Baccharis dracunculifolia*, the main botanical source of Brazilian green propolis, displays antiulcer activity. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, n. 4, p. 603-608, 2007.

LOBATO, R.V. **Efeitos metabólicos da ingestão de beta-glucanos em ratos com diabetes mellitus tipo 1 induzidos por estreptozotocina**. Lavras: UFLA, 2014. 109 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Programa de PósGraduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Lavras - UFLA. Lavras, 2014.

MENEZES, H. Avaliação da atividade antiinflamatória do extrato aquoso de *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae). **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 72, n. 1, p. 33-33, 2005.

MISSIMA, F. Et al. Effect of *Baccharis dracunculifolia* D.C. (Asteraceae) extracts and its isolated compounds on macrophage activation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, n. 3, p. 463-468, 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **Diabetes**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs312/es/>>, 2011. Acesso em: 14 mar. 2014.

PEREIRA, R.A. **Efeitos do tratamento do extrato metanólico de *Baccharis dracunculifolia* sobre alterações bioquímicas e histológicas de um modelo animal de diabetes**. Guarapuava: Unicentro, 2014. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Centro – Oeste, Guarapuava, 2014.

PETERSEN, K. F. SHULMAN, G. I. Etiology of Insulin Resistance. **The American Journal of Medicine**, v. 119, n. 5A, p. 105-165, 2006.

PINHEIRO, L. S. Et al. Determinação do comportamento alimentar e da variação dos níveis glicêmicos em ratos Wistar normais e com diabetes induzido por Estreptozotocina – resultados preliminares. In: SEMANA DE BIOLOGIA E MOSTRA DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA – UFJF (29° E 12°: 2006: Juiz de Fora). **Anais**. Juiz de Fora: Editora UFJF, 2006, p. 204-207.

RANG, H. P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

SALES, A.L.C.C.; TEIXEIRA, J.M.R.; SOARE, L.F.M.; DAMASCENO, D.C.F.; ALMEIDA, I.P.; NUNES, P.H.M.; MARTINS, M.C.C. Dieta enriquecida em fibras e ácidos graxos poli-insaturados: efeitos no controle glicêmico e perfil lipídico de ratos diabéticos. **Ars Veterinaria**, v.26, n.3, 138-146, 2010.

PATEL, N.F. et al.. Efeitos da administração subcrônica de *baccharis dracunculifolia* (BR 10 2012 020540-8) em modelo animal de diabetes tipo I.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – SBD. **Diabetes**. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/aprendendo/historia/historiaprimeiros.php>>, 2011. Acesso em: 12 mar. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

SOUZA, A.; VENDRAMINI, R.C.; BRUNETTI, I.L.; REGASINI, L.O.; BOLZANI, V.S.; SILVA, D.H.S.; PEPATO, M.T. Tratamento crônico com extrato alcoólico de *Pterogyne nitens* não melhora parâmetros clássicos do diabetes experimental. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 2, p. 412-417, 2009.

TAKADA, J.; MACHADO, M.A.; PERES, S.B.; BRITO, L.C.; BORGES SILVA, C.N.; COSTA, C.E.M.; FONSECA-ALANIZ, M.H.; ANDREOTTI, S.; LIMA, F.B. Neonatal streptozotocin-induced diabetes *mellitus*: a model of insulin resistance associated with loss of adipose mass. **Metabolism Clinical and Experimental**, v.56, n. 7, p. 977– 984, 2007.

WILD, S. Et al. Global prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and Projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047-1053, 2004.