Brazilian Journal of health Review

Efeito sinérgico do ácido *p*-metoxicinâmico (PCOC) associado ao exercício físico no tratamento do *diabetes mellitus*

Synergistic effect of p-methoxycynamic acid (PCOC) associated with physical exercise in treatment of *diabetes mellitus*

DOI:10.34119/bjhrv3n3-233

Recebimento dos originais: 02/05/2020
Aceitação para publicação: 26/06/2020

Jennifer de Sousa Melo Oliveira
Graduanda em Nutrição pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: jennifer.melo@aluno.uece.br

José Ytalo Gomes da Silva
Doutor em Biotecnologia e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: ytalogomes93@gmail.com

Paula Alves Salmito Rodrigues
Doutora em Biotecnologia e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: paulasalmito@yahoo.com.br

Marcelo Oliveira Holanda
Mestre em Nutrição e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: marceloh.nutri@gmail.com

Carla Laine Silva Lima
Doutora em Biotecnologia e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: carla_lainne@hotmail.com

Sandra Machado Lira
Doutora em Biotecnologia e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: sandra_liram@yahoo.com.br

Brazilian Journal of health Review

Vinícius Bandeira Moura
Graduando em Nutrição pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: vinicius.moura@aluno.uece.br

Beatriz Farias Serra
Graduanda em Nutrição pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: beatriz.serra@aluno.uece.br

Chayane Gomes Marques
Mestre em Nutrição e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: chaygmarq @gmail.com

Maria Izabel Florindo Guedes
Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: florinfg@uol.com

RESUMO
O *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença crônica não transmissível causada por diversos fatores, tais como má alimentação e sedentarismo. Plantas medicinais ou compostos extraídos delas têm sido usados empiricamente no tratamento de diversas doenças, fazendo frente aos medicamentos disponíveis que causam efeitos colaterais. A carnaúba (*Copernicia prunifera* Mart.) é uma palmeira nativa da região Nordeste do Brasil e tem uma importante função econômica na região. O pó extraído das folhas contém uma mistura de compostos químicos como álcoois alifáticos, hidrocarbonetos, ácido *p*-metoxicinâmico, conhecido como PCO-C. Como tratamento adjuvante, o exercício físico é importante na prevenção e controle do DM. Portanto, este trabalho objetivou avaliar o efeito do PCO-C isolado e sinérgico ao exercício físico no tratamento do DM tipo 1. Com isso, foram utilizados 40 animais C57BL/6J fêmeas (n=8) e os grupo de camundongos diabéticos foram induzidos por administração intraperitoneal de aloxano (150 mg/Kg). Os animais foram divididos em 5 grupos: Controle Negativo (CN) e Controle Positivo (CP) tratados com água + tween (3%); PCO-C 200 mg/Kg isolado e associado ao exercício físico, além de metformina (200 mg/Kg). A solução de PCO-C apresentou baixa atividade antioxidante (CE_{50}= 133±4.25 mg/mL), quando comparado à quercetina (5.0 ± 0.18 mg/mL). Foi observado um efeito um efeito hipoglicemiante significativo ($p<0.05$), no tempo 21 da metformina na dose de 200 mg/Kg (291.3 mg/dL), e do PCO-C na dose de 200 mg/Kg isolado e submetido ao exercício físico, com resultados de 314.6 e 295.2 mg/dL, respectivamente. Com isso, pode-se concluir que o PCO-C é um composto promissor no tratamento do DM1 e o exercício físico pode fornecer uma maior qualidade associada aos tratamentos propostos.

Palavras-chave: Diabetes, Carnaúba, *Arecaceae,* antioxidante.

Brazilian Journal of health Review

ABSTRACT
Diabetes mellitus (DM) is a non transmissible chronic disease that can be caused by a high-fat diet and sedentary lifestyle. Additional medicinal plants or compounds are used empirically in treatment of various diseases, countering the available drugs that cause collaterals. The carnauba (*Copernicia prunifera* Mart.) is a palm native to the Northeast region of Brazil and has an important economic function in the region. The powder contains a mixture of chemical compounds such as aliphatic alcohols, hydrocarbons, p-methoxycinnamic acid, known as PCO-C. As adjuvant treatment, physical exercise is important in the prevention and control of DM. Thus, 40 animals of the C57BL / 6J race (n = 8) were used and the group of diabetic mice were induced by. intraperitoneal administration of alloxane (150 mg / kg). The animals were divided into 5 groups: Negative Control (CN) and Positive Control (CP), treated with water + tween (3%); PCO-C 200 mg / kg responsive to exercise, in addition to metformin (200 mg / kg). The PCO-C solution presented low antioxidant activity (EC50 = 133 ± 4.25 mg / mL), when compared to quercetin (5.0 ± 0.18 mg / mL). A significant hypoglycemic effect ($p < 0.05$) was observed at time 21 of metformin at a dose of 200 mg / kg (291.3 mg / dL) and of PCO-C at a dose of 200 mg / kg isolated and subjected to to physical exercise, with results of 314.6 and 295.2 mg / dL, respectively. Thus, it can be concluded that PCO-C is a promising compound in the treatment of DM1 and that physical exercise can provide a higher quality associated with the proposed treatments.

Keywords: Diabetes, Carnauba, Arecaceae, antioxidant.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) que acomete um grande número de pessoas em todo o mundo, independentemente de suas condições sociais. Além disso, a *World Health Organization* (WHO) caracteriza o DM como uma síndrome de etiologia múltipla que pode ser ocasionada pela ausência da secreção de insulina e/ou ineficácia do efeito da insulina periférica, que acarreta em níveis glicêmicos elevados de forma crônica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

No ano de 2015, a *International Diabetes Federation* (IDF) estimou que cerca de 415 milhões da população mundial, na faixa de 20 a 79 anos, tinham DM. Além disso, estima-se que em 2040 o número de pessoas diabéticas seja superior a 640 milhões (IDF, 2015).

O DT1 é considerado um grave problema de saúde pública mundial e, apesar ser menos comum quando comparado com a DT2, sua prevalência vem crescendo em torno de 3% a cada ano e os registros de casos estão ocorrendo em qualquer idade. Ademais, essa doença é ocasionada quando o pâncreas libera muita insulina promovendo a deterioração das células β das ilhotas de *Langerhans* ocasionando a diminuição na produção e disponibilização da insulina ou quando o sistema imunológico reconhece as células β como

antígeno (FREITAS; JARDIM, 2017).

A insulinoterapia é a principal forma de tratamento de pacientes com DT1 e é o principal hormônio anabólico na regulação do metabolismo intermediário. Além disso, participa de processos de crescimento e diferenciação celular, e regula o metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos. Esse hormônio é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e alguns tipos de aminoácidos que ocorre após as refeições (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002). Portanto, a falta de cuidados dos pacientes nesta terapia pode acarretar em doenças oportunistas e, por fim, levá-los à morte.

Segundo Alves (2005), um elevado número de pessoas em todo o mundo tem nas plantas medicinais uma forma alternativa, muitas vezes a única forma, para o tratamento de diversas enfermidades, entre elas, o DT1. Isso ocorre devido ao custo elevado da produção dos medicamentos, incapacidade de gerir o dinheiro público por parte dos governantes ou pelo difícil acesso aos medicamentos nas regiões mais remotas. Portanto, o Brasil destaca-se por, no mínimo três razões para disputar um mercado tão rentável: a sua base histórica, sua biodiversidade, considerada uma das maiores do planeta, e a capacidade técnico-científica de seus pesquisadores, tendo neste último um elevado crescimento na produção intelectual nos últimos anos.

O exercício físico é caracterizado como uma prática realizada de forma contínua, com duração e intensidade bem definidas e ajudam a diminuir e/ou manter o peso corporal reduzem a necessidade de substâncias exógenas, diminuem a resistência à insulina e contribuem para uma melhora do controle glicêmico, o que, por sua vez, reduz os riscos de complicações e do aparecimento de doenças cardiovasculares em pacientes diabéticos (YARDLEY et al., 2014).

A carnaúba (*Copernicia prunifera*) é uma palmeira nativa do Brasil, da região semiárida do Nordeste. Essa planta possui grande importância na região tanto por suas funções extrativistas quanto na proteção do solo contra erosões e assoreamento (D'ALVA, 2004).

Segundo Ullmann´s et al. (1996), o pó da cera de carnaúba possui uma mistura heterogênea de ésteres, álcoois, ácidos alifáticos, ácidos aromáticos, ácidos hidroxicarboxílicos, carboidratos, e triterpenos. Como composto majoritário, pode-se destacar a presença de 80% equivalente aos ésteres, em especial os alifáticos e os diésteres de ácido cinâmico.

Brazilian Journal of health Review

Guedes et al. (2011) identificaram e caracterizaram os diésteres de ácido *p*-metoxicinâmico a partir do pó da cera presente nas folhas jovens da carnaúba. Posteriormente, verificou-se que o composto apresentou atividade hipoglicêmica (Rodrigues et al. 2014), antioxidante (Freitas et al. 2016) e hipolipemiante (Filho et al. 2017).

Além disso, podem-se encontrar vários compostos químicos análogos aos presentes na carnaúba, no qual vários estudos relatam seus efeitos antioxidantes e suas ações contra espécies reativas de oxigênio (ERO), substâncias essas responsáveis por causar danos no organismo (TERPINC, 2011).

Diante do exposto, o ácido *p*-metoxicinâmico pode ser uma ferramenta importante na busca para o tratamento de doenças crônicas e busca-se verificar se, aliado ao exercício físico, seu efeito é potencializado no tratamento do diabetes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo tem caráter experimental *in vitro, in vivo* e quantitativo sobre o efeito sinérgico do ácido p-metoxicinâmico associado ao exercício físico no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1.

2.2 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS

A amostra comercial do pó cerífero da carnaúba (pó olho) foi fornecida pela empresa Pontes Indústria de Ceras Ltda, extraída das folhas não abertas de *Copernicia prunifera* Mart. O pó foi submetido a extrações com acetato de etila (Dinâmica®) e hexano (Neon®) na proporção 3:7 durante 30 minutos, sob agitação. Após isso, a amostra foi filtrada com um papel filtro e o material obtido foi levado a um rotaevaporado TE-211 (Tecnal®) para remoção total do solvente, obtendo-se um composto amarelado denominado de PCO-C (Freitas et al. 2016).

Para administração do PCO-C aos animais na dose de 200mg/Kg o mesmo foi aquecido com *tween* 80 (3%) e em seguida foi adicionado água destilada.

2.3 TESTE ANTIOXIDANTE *IN VITRO*

A atividade antioxidante *in vitro* da solução de PCO-C foi determinada usando o método de 1,1-difenil-2-picrilidrazilo (DPPH), conforme relatado anteriormente por Brand-

Williams, Cuvelier e Berset (1995), com poucas modificações. Diferentes diluições do ácido p-metoxicinâmico (5-10.000 ppm em metanol) foram preparadas em triplicata. As soluções das amostras (0,1 mL) foram misturadas com 3,9 mL de solução de metanol contendo DPPH (6,5 × 10-5 mol. L^{-1}) durante 1 h. A redução do radical DPPH foi medida monitorando a diminuição da absorção a 515 nm. A atividade antioxidante foi dada como a porcentagem do radical DPPH eliminado, que foi calculado de acordo com a equação% = [(Abs_{DPPH} - $Abs_{amostra}$) / $Abs_{amostra}$] x 100, onde Abs_{DPPH} é a absorbância da solução de DPPH e $Abs_{amostra}$ é a absorbância da solução da amostra. Os resultados foram expressos como a concentração de CE50, onde é obtida 50% de inibição do radical DPPH.

2.4 ANIMAIS

O ensaio *in vivo* ocorreu no Biotério do Laboratório de Biotecnologia e Biologia Molecular (LBBM) da UECE. Para o experimento foram utilizados 40 camundongos (*Mus musculus*), linhagem C57BL/6, fêmeas, com idade de 8 a 12 semanas e peso de 24±1 g, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará. Os animais foram acondicionados em gaiolas de polipropileno, à temperatura ambiente entre 22 ± 2ºC, em ciclos de claro-escuro de 12/12 horas recebendo dieta padrão MP77 Primor® e água *ad libitum* durante o experimento.

2.5 INDUÇÃO DE DIABETES

O diabetes foi induzido com única injeção intraperitoneal de 150 mg / kg de aloxano monohidratado (Sigma®) (Rodrigues et al. 2014). Após 4 dias, o diabetes foi confirmado medindo o nível de glicose no sangue por meio de um glicosímetro *AccuCheck* (ROCHE®). Animais com níveis de glicemia iguais ou superiores a 200 mg / dL foram considerados diabéticos (BARBOSA et al., 2013).

2.6 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Os animais foram divididos em 5 grupos (n=8) e tratados, por gavagem, durante um período de 21 dias, conforme o protocolo abaixo:

- Grupo controle negativo (CN): camundongos saudáveis que receberam apenas água;
- Grupo controle positivo (CP): camundongos diabéticos que receberam apenas água + *tween* 80 (3%) (veículo);

- Grupo PCOC 200: camundongos diabéticos que foram tratados com a solução de 200mg/kg de PCOC dissolvida em água e *tween* 80.
- Grupo PCOCT 200: camundongos diabéticos que foram submetidos ao exercício físico e receberam a solução de 200mg/kg PCOC dissolvida em água e *tween* 80.
- Grupo Metformina 200 (MET 200): camundongos diabéticos que foram tratados com metformina na concentração de 200mg/kg.

2.7 PROTOCOLO DE TREINAMENTO AERÓBIO

Somente o grupo PCOCT 200 foi submetido ao programa de exercício físico. O protocolo de treinamento aeróbio foi realizado 5 vezes por semana durante 3 semanas e iniciou-se após a confirmação do diabetes nos animais. Os treinamentos ocorreram em uma caixa de propileno de 18cm de altura, 35cm de largura e 25cm de profundidade. A primeira semana consistiu de uma fase de adaptação ao meio líquido, com um aumento progressivo do tempo de exercício e profundidade da água (6min/dia até chegar em 45min/dia) sem adição de carga. A temperatura da água foi mantida entre 32ºC a 34ºC, de acordo com o protocolo de Wu et al. (2015), com poucas modificações.

2.8 AVALIAÇÃO DO PESO CORPÓREO DOS ANIMAIS

Os animais de todos os grupos foram pesados 1 vez por semana durante o tratamento em balança eletrônica (Fiziola) e os resultados foram expressos em gramas (g).

2.9 AVALIAÇÃO DA INGESTÃO HÍDRICA E ALIMENTAR DOS ANIMAIS

Animais de todos os grupos tiveram suas ingestões hídrica e alimentar mensuradas 1 vez por semana, e os resultados foram expressos em mililítro (ml) e em gramas (g), respectivamente.

2.10 DETERMINAÇÕES GLICÊMICAS

Os testes laboratoriais bioquímicos foram realizados em amostras de sangue coletadas do *sinus* ocular de camundongos, mantidos em jejum de 4 horas. As amostras passaram por dois processos de centrifugação: 30 minutos após a coleta, a 11000 rpm durante 3 minutos, com a separação do sobrenadante, sendo este centrifugado novamente a 11000 rpm durante 1 minuto. O soro foi analisado via método de ELISA (Enzyme-Linked

Immunosorbent Assay) no aparelho Anthos Multiread 400 da marca Biochrom®, no comprimento de onda 490nm. O soro foi analisado de acordo com as orientações descritas pelo fabricante dos reagentes (BIOCLIN®).

2.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média (EPM). Para analisar significância das diferenças entre os animais dos grupos, foi utilizada a ANOVA seguida do teste de Newman-Keuls, onde o nível de significância considerado foi $p<0,05$. As análises estatísticas foram realizadas no programa Prisma 5.0 para apresentação de tabelas e aplicação dos testes.

2.12 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os protocolos descritos nesta pesquisa foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade Estadual do Ceará (CEUA) e aprovado sob o número 14922822/2018.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE *IN VITRO* DO PCO-C FRENTE AO RADICAL DPPH

Este estudo foi realizado para avaliar o potencial antioxidante, *in vitro*, da solução de PCO-C frente ao radical livre DPPH. Os resultados da atividade antioxidante foram expressos em CE50 (mg/mL) e encontram-se descritos na Tabela 1.

A solução de PCOC apresentou baixa atividade antioxidante pelo método de DPPH. De acordo com Soares et al. (2014), resultados que apresentam CE50 acima de 7 vezes o valor da CE50 do controle positivo (Quercetina) são considerados com baixa atividade antioxidante. Vale ressaltar que quanto menor a CE50 de um extrato frente a um radical livre, maior será sua atividade antioxidante (OLIVEIRA, 2015).

Tabela 1. CE50 da solução de PCOC extraído da *Copernicia prunifera* Mart. frente ao radical DPPH

	DPPH	
Amostras	**CE_{50} (mg/mL)**	**Atividade**
Quercetina	5.0 ± 0.18	Elevada
PCOC	133.3 ± 4.25[a]	Baixa

a: ($p>0,05$) em relação a quercetina

Brazilian Journal of health Review

Sousa et al. (2007) reportaram que a atividade antioxidante da raiz da *Copernicia prunifera*, coletadas no Piauí, apresentou um baixo potencial antioxidante frente ao radical DPPH, com CE igual a 111.14 ± 12.48. Além disso, os autores usaram a rutina (27.80 ± 1.38), como antioxidante padrão, e não encontraram resultados estatisticamente significaticos (p>0.05), corroborando, assim, com os resultados encontrados em nosso estudo.

Entretanto, Andrade et al. (2018) avaliaram a atividade antioxidante pelo método de DPPH de compostos etanólicos e aquosos extraídos do pó da cera de carnaúba (tipo A e B) e observaram resultados estatisticamente significativos (p<0,05), quando comparado ao antioxidante padrão de seus estudos. Os resultados obtidos pelos referidos autores contrapõem aos descritos no presente estudo.

Esses resultados divergentes podem ser justificados pela diferença de polaridade entre os solventes utilizados nos respectivos estudos, uma vez que em meio alcoólicos, há uma maior facilidade da doação de um átomo de hidrogênio do próprio álcool (etanol ou metanol), que aumenta a solubilidade e a taxa constante de transferência de hidrogênio para o radical DPPH (OLIVEIRA, 2015).

3.2 EFEITO DO PCO-C NO PERFIL SÉRICO DE GLICOSE EM ANIMAIS DIABÉTICOS INDUZIDOS POR ALOXANO

Após a injeção intraperitoneal de aloxano (150 mg/kg), houve um aumento significativo (p<0,05) nos níveis séricos de glicose dos animais, em comparação com os animais do grupo CN (Tabela 2).

Tabela 2. Efeito da metformina e do PCO-C isolado e sinérgico ao exercício na concentração plasmática de glicose

	Glicemia±E.P.M.		
Grupos	T0	T10	T21
CN	106.1±2.85	108.2±2.74	105.4±3.25
CP	318.4±34.95[a]	340.0±11.58[a]	389.1±21.25[a]
PCOC 200	325.9±32.45[a]	320.5±12.87[a]	314.6±17.64[a,b]
PCOCT 200	330.8±32.36[a]	345.4±21.24[a]	295.2±14.37[a,b]
MTF	348.4±27.44[a]	322.2±12.85[a]	291.3±10.88[a,b]

Resultados expressos como média±erro padrão da média (E.P.M.). CN, Controle Negativo; CP, Controle Positivo; FEP 200, PCOC na concentração de 200 mg/Kg; PCOC 200 EF, PCOC na dose de 200 mg/Kg e treinados; MTF, Metformina na dose de 200 mg/Kg; T0, Tempo inicial de tratamento; T10, 10 dias de tratamento; T21, 21 dias de tratamento. Para analisar a significância das diferenças entre os resultados foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de comparação Newman-Keuls, [a] p<0,05 *vs* CN; [b] p<0,05 vs CP.

Foi observado efeito hipoglicemiante significativo ($p<0.05$) no tempo 21 da metformina (291.3 mg/dL) e do PCO-C isolado e com treinamento aeróbio, com resultados de 314.6 e 295.2 mg/dL, respectivamente, quando comparado com o CP.

Resultados similares foram encontrados por Rodrigues et al. (2014), onde eles investigaram o potencial terapêutico do PCO-C no tratamento de camundongos *swiss* diabéticos induzidos por aloxano. De acordo com os autores, o PCO-C, nas concentrações de 100 e 150 mg/Kg, apresentaram efeito hipoglicemiante similar à droga de referência utilizada em seu estudo, a glibenclamida.

Dados similares foram reportados por Cimbiz et al. (2011), onde inseriram um programa de treinamento aeróbio na esteira para os camundongos diabéticos induzidos por três injeções intraperitoneal de aloxano (200 mg/Kg) em dias distintos e, ao final de 4 semanas, observaram que os níveis séricos de glicose dos animais diabéticos treinados estavam estatisticamente menores que os animais doentes sedentários.

A possível justificativa que possa ser apresentada para esse mecanismo refere-se ao da expressão de receptores GLUT-4 induzidos pelo exercício físico, sendo este último responsável por induzir mecanismos fisiológicos que permitem a exocitose da GLUT-4 das vesículas e forçá-las a serem direcionadas para a membrana celular e permitindo que a glicose possa, por difusão facilitada, entrar na célula, diminuindo, consequentemente, os valores plasmáticos (STANFORD & GOODYEAR, 2014).

3.3 EFEITO DA METFORMINA E DO PCO-C NA MASSA CORPÓREA DE ANIMAIS DIABÉTICOS INDUZIDOS POR ALOXANO

Durante os 21 dias de tratamento, pode-se observar que os animais que receberam PCO-C, treinados ou não, e a metformina não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à massa corpórea quando comparados com os grupos CN e CP (Tabela 3).

Resultados similares foram relatados por Zhang et al. (2018), no qual utilizaram o exercício físico aeróbio – treinamento na esteira, 60 minutos por dia e VO2max. equivalente à 60% - como um método alternativo não-farmacológico em camundongos C57BL/6J induzidos por estreptozotocina (100 mg/Kg) via intraperitoneal, e observaram que não houve alteração na massa corpórea dos animais ao longo de 4 semanas.

Brazilian Journal of health Review

Tabela 3. Efeito da metformina e do PCO-C isolado e sinérgico ao exercício no controle de massa corpórea dos animais

	Massa corporal±E.P.M.		
Grupos	T0	T10	T21
CN	22.49±2.85	22.88±2.74	23.14±3.25
CP	22.83±3.95	22.51±3.58	21.81±2.25
PCOC 200	23.29±2.45	23.5±2.87	24.6±1.64
PCOCT 200	23.81±2.36	23.4±2.24	23.2±2.74
MTF	22.35±2.30	22.2±2.85	24.3±1.94

Resultados expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.). CN, Controle Negativo; CP, Controle Positivo; PCOC 200, PCOC na concentração de 200 mg/Kg; PCOC 200 EF, PCOC na concentração de 200 mg/Kg e treinados; MTF, Metformina na concentração de 200 mg/Kg; T0, Tempo inicial de tratamento; T10, 10 dias de tratamento; T21, 21 dias de tratamento. Para analisar a significância das diferenças entre os resultados foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de comparação Newman-Keuls.

3.4 EFEITO DA METFORMINA E DO PCO-C NO CONSUMO DE RAÇÃO DE ANIMAIS DIABÉTICOS INDUZIDOS POR ALOXANO

Conforme a Tabela 4, pode-se observar que a administração de soluções diárias de metformina e PCO-C nas concentrações de 200 mg/Kg, com e sem exercício físico, não diferiram estatisticamente no consumo alimentar dos animais saudáveis durante os 21 dias de tratamento. Este dado é relevante, pois há a ausência de um dos sintomas presentes no diabetes descompensado, como a sensação de fome mais frequente que o normal (polifagia).

Tabela 4. Efeito da metformina e do PCOC isolado e sinérgico ao exercício no controle do consumo alimentar

	Consumo Alimentar (g/animal) ± EPM		
Grupos	T0	T10	T21
CN	4.71±0.21	4.29±0.41	4.44±0.37
CP	4.88±0.24	4.51±1.37	4.51±0.42
PCOC 200	4.59±0.24	4.44±0.17	4.58±0.25
PCOCT 200	4.64±0.26	4.49±0.23	4.28±0.26
MTF	4.56±0.22	4.49±0.20	4.33±0.18

Resultados expressos como média±erro padrão da média (E.P.M.). CN, Controle Negativo; CP, Controle Positivo; PCOC 200, PCOC na concentração de 200 mg/Kg; PCOC 200 EF, PCOC na concentração de 200 mg/Kg e treinados; MTF, Metformina na concentração de 200 mg/Kg; T0, Tempo inicial de tratamento; T10, 10 dias de tratamento; T21, 21 dias de tratamento. Para analisar a significância das diferenças entre os resultados foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de comparação Newman-Keuls.

Este resultado contrapõe aos dados encontrados por Yang et al. (2007), pois os autores notificaram uma perda de peso progressiva significativa ($p<0.05$) nos animais que receberam a administração de estreptozotocina intraperitoneal (120 mg/Kg), quando comparados aos animais saudáveis. A perda de peso gradativa do referido estudo pode ser justificada pelo aumento de espécies reativas de oxigênio causada pela hiperglicemia crônica, acarretando em uma série de alterações metabólicas, tais como aumento da

concentração sérica de hormônios catabólicos e biomarcadores de estresse (DANDONA; ALIADA; BANDYOPADHYAY, 2004).

Provavelmente, o período do experimento tenha sido curto para o aparecimento do referido sintoma, bastante comum em casos de diabetes descompensados.

3.5 EFEITO DA METFORMINA E DO PCO-C NO CONSUMO DE HÍDRICO DE ANIMAIS DIABÉTICOS INDUZIDOS POR ALOXANO

O consumo de água dos animais durante os diferentes tratamentos pode ser observado na tabela 5. Nota-se que houve um aumento estatisticamente significativo ($p<0.05$) de todos os grupos diabéticos a partir do 10º dia de tratamento, em comparação com os animais saudáveis.

Estes resultados demostram que a metformina (200 mg/Kg) e as administrações de PCO-C isolado ou associado ao exercício físico não foram eficazes no controle do consumo hídrico dos animais, visto que a polidipsia é um dos sintomas presentes no diabetes descompensado.

Tabela 5. Efeito da metformina e do PCO-C isolado e sinérgico ao exercício no controle do consumo hídrico

Consumo Hídrico (mL/animal/semana) ± EPM			
Grupos	T0	T10	T21
CN	30.10±4.86	34.10±5.14	32.84±3.44
CP	38.14±5.65	88.22±5.77[a]	107.91±8.31[a]
PCOC 200	34.84±8.01	76.84±11.63[a]	99.14±13.21[a]
PCOCT 200	33.51±4.37	92.82±14.15[a]	108.35±9.63[a]
MTF	36.94±3.44	73.14±9.36[a]	97.11±5.80[a]

Resultados expressos como média±erro padrão da média (E.P.M.). CN, Controle Negativo; CP, Controle Positivo; PCOC 200, PCOC na concentração de 200 mg/Kg; PCOC 200 EF, PCOC na concentração de 200 mg/Kg e treinados; MTF, Metformina na concentração de 200 mg/Kg; T0, Tempo inicial de tratamento; T10, 10 dias de tratamento; T21, 21 dias de tratamento. Para analisar a significância das diferenças entre os resultados foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de comparação Newman-Keuls, [a] $p<0,05$ *vs* CN; [b] $p<0,05$ vs CP.

Lucchesi, Cassetari e Spadella (2015) observaram em ratos *wistar* o consumo hídrico de animais diabéticos induzidos por aloxano (42 mg/Kg) via intravenosa e constataram um aumento significativo ($p<0.001$) do consumo de água dos animais, que receberam a toxina ao longo do tempo, comparados aos animais do grupo controle (aqueles que não foram induzidos), corroborando com os dados encontrados no presente estudo.

Somineni, Boivin e Elased (2014) verificaram o efeito da metformina (150 mg/Kg), associada ou não ao exercício físico (corrida forçada em esteiras no formato de rodas - 1 hora / dia), no consumo hídrico de camundongos *db/db* diabéticos e relataram que a

metformina isolada não foi capaz de controlar o consumo hídrico dos animais diabéticos, visto que os valores obtidos eram estatisticamente maiores ($p<0.05$) quando comparados aos animais saudáveis. Já os camundongos diabéticos que receberam a solução de metformina e foram treinados apresentaram redução significativa no consumo de água. No entanto o mecanismo de ação pelo qual a metformina apresentou esse controle no consumo hídrico dos animais não foi elucidada.

4 CONCLUSÃO

Com os resultados encontrados, pode-se concluir que o PCO-C, neste estudo, apresentou uma baixa atividade antioxidante, entretanto, mostrou um efeito hipoglicêmico significativo em animais diabéticos. Além disso, o exercício físico, já com relatos consolidados na literatura, potencializou o efeito hipoglicemiante do PCO-C, podendo então ser considerado um método não-medicamentoso que contribui para a redução sérica de glicose. Ademais, o mecanismo de ação do qual o PCO-C age precisa ser investigado para ser possível elucidar seu efeito hipoglicêmico no organismo.

REFERÊNCIAS

ALVES, L. F. O laboratório da Flora Medicinal: marco no estudo das plantas medicinais Brasileiras. **Rev. Fitos.**, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 30-40, 2005.

ANDRADE, L. B.; DA SILVA, M. S.; CARNEIRO, V. C, R.; SOARES, R. T. H.; DOS SANTOS, F. R. O.; SILVA, A. L. C. Antioxidant and antifungal activity of carnauba wax powder extracts. **Ind. Cr. and Prod.**, v. 1, n. 125, p. 220–227, 2018.

BARBOSA, A.P.O.; SILVEIRA, G.O.; MENEZES, I.A.C.; NETO, J.M.R.; BITENCURT, J.L.C.; SANTOS, C.E.; LIMA, A.C.B.; THOMAZZI, S.M.; GUIMARÃES, A.G.; QUINTA, N.; VIANA, M.R.S. Antidiabetic Effect of the Chrysobala nusicaco L. Aqueous Extract in Rats. **J. Med. Food.**, v. 16, n. 6, p. 538-543, 2013.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M.E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Food. Sci. And Tech.**, v. 28, n. 1, p. 25–30, 1995.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.

CIMBIZ, A.; OZAY, Y.; YUREKDELER, N.; CAYCI, K.; COLAK, T.; AKSOY, C.; UYSAL, H. The effect of long-term exercise training on the blood glucose levels and wight

in alloxan administered mice. **Sci. Res. and Essays.**, v. 6, n. 1, p. 66-70, 2011.

D'ALVA, O. A. **O extrativismo da carnaúba no Ceará**. Fortaleza, CE, 2004. 193 f. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pós-Graduação, Programa Regional de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente, Fortaleza, 2004.

DANDONA, P.; ALJADA, A.; BANDYOPADHYAY, A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. **Trends Immunol.**, v. 25, n. 1, p. 4–7, 2004.

DUNBAR, J.; BURKA, L.E.; PUCZYNSKI, S. Clinical assessment and management of adherence to medical regimens. **Man. chron. illn.**, p.313-349, 1996.

FILHO, A.C.V.A.; RODRIGUES, P.A.S.; BENJAMIN, S.R.; PAIM, R.T.T.; HOLANDA, M.O.; SILVA, J.Y.G.; MILO, T.S.; VIEIRA, I.G.P.; QUEIROZ, M.G.R.; GUEDES, M.I.F. Hypolipidemic activity of p-methoxycinnamic diester (PCO-C) isolated from Copernicia pruní-fera against Triton WR-1339 and hyperlipidemic diet in mice. **Environ. Toxicol. and Pharm.**, v. 56, p. 198–203, 2017.

FREITAS, A. P. D.; JARDIM, I. S. V. **Influência de um programa de educação nutricional em diabetes no controle glicêmico e estado nutricional de adolescentes com Diabetes Tipo 1**. 2017. 56 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.

FREITAS, C.A.S.; VIEIRA, Í.G.P.; SOUSA, P.H.M.; MUNIZ, C.R.; GONZAGA, M.L.D.C.; GUEDES, M.I.F. Carnauba wax p-methoxycinnamic diesters: Characterisation, antioxidant activity and simulated gastrointestinal digestion followed by in vitro bioaccessibility. **Food Chem.**, v. 196, p. 1293–1300, 2016.

GUEDES, M.I.F.; ALVES, C.R.; VIEIRA, I.G.P.; DE ALMEIDA, L.M.; MENDES, F.N.P.; DUARTE, L.S.F; ARRUDA FILHO, A.C.V. (2010). **Processo de produção, uso e composi-ção farmacêutica compreendendo compostos obtidos a partir de cera de carnaúba** [Pro-duction process, use and pharmaceutical composition of carnauba wax-derived products], 2011.

HURLEY, B. F. Effects of resistive training on lipoprotein-lipid profiles: a comparison to aero-bic exercise training. **Med. Sci. Sports. Exerc.**, v. 21, p. 689-693, 1989.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Atlas**. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.

LUCCHESI, A. N.; CASSETTARI, L. L.; CÉSAR TADEU SPADELLA, C. T. Alloxan-Induced Diabetes Causes Morphological and Ultrastructural Changes in Rat Liver that

Resem-ble the Natural History of Chronic Fatty Liver Disease in Humans. **J. Diabetes. Res.**, v. 2015, p. 1-11, 2015.

OLIVEIRA, G. L. S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH•: estudo de revisão. **Rev. Bras. de Plan. Med.**, v. 17, n. 1, p. 36–44, 2015.

RODRIGUES, P.A.S.; I.F. GUEDES, M.M.M. MARQUES, I.N.G. DA SILVA, G.P. VIEIRA, I. G. P. Hypoglycemic activity of coperniciacerifera mart. L. eaf powder extract in the trea-tment of alloxan-induced diabetic mice. **Int. J. Pharm. Pharm. Sci.**, v. 6, n. 2014, p. 115-118, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes,** 2018. Acesso em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 21 Abr. de 2018.

SOMINENI, HK.; BOIVIN, GP.; ELASED, KM. Daily exercise training protects against al-buminuria and angiotensin converting enzyme 2 shedding in db/db diabetic mice. **J Endocri-nol.**, v. 221, n. 2, p. 235-51, 2014.

SOUSA C. M. M.; SILVA H. R.; VIEIRA-JR. G. M.; AYRES M. C. C.; COSTA C.L. S.; ARAÚJO D S.; CAVALCANTE L. C. D.; BARROS E. D. S.; ARAÚJO P. B. M.; BRANDÃO M. S.; CHAVES M. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Quim Nova**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 351-355, 2007.

STANFORD, K. I; GOODYEAR, L. J. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms-regulating glucose uptake in skeletalmuscle. **Adv. Physiol. Educ.**, v. 38, n. 4, p. 308–314, 2014.

TERPINC, P. Antioxidant properties of 4-vinyl derivatives of hydroxycinnamic acids. **Food Chem.**, v. 128, p. 62–69, 2011.

ULLMANN´S, V.C.H. Encyclopedia of Industrial Chemistry. **Verlags. Schaft**., v. A 28, 1996.

WU, H.; JIN, M.; HAN, D., ZHOU, M.; MEI, X.; GUAN, Y.; LIU, C. Protective effects of aerobic swimming training on high-fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease: Regulation of lipid metabolism via PANDER-AKT pathway. **Bioch. and Biophys. Res. Commun.**, v. 458, n. 4, p. 862-868, 2015.

YANG, J; CAMPITELLI, J; HU, G; LIN, Y; LUO, J; XUE, C. Increase in DPPIV in the intes-tine, liver and kidney of the rat treated with high fat diet and streptozotocin. **Life Sci.**,

v. 81, p. 272-279, 2007.

YARDLEY, J.E.; HAY, J.; ABOU-SETTA, A.M.; MARKS S.D.; MCGAVOCK, J. A systema-tic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. **Diabetes. Res. Clin. Pract.**, v. 106, p. 393–400, 2014.

ZHANG, Q.; XU, L.; XIA, J.; WANG, D.; QIAN, M.; DING, S. Treatment of Diabetic Mice with a Combination of Ketogenic Diet and Aerobic Exercise via Modulations of PPARs Gene Programs. **PPAR Res.**, v. 2018, p. 1-14, 2018.