

EXTRATO DE *Eugenia uniflora* PREVINE A LIPOPEROXIDAÇÃO E O AUMENTO DE ESPÉCIES REATIVAS EM CÉREBRO DE ANIMAIS SUBMETIDOS AO MODELO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

JULIANE DE SOUZA CARDOSO¹; FERNANDA CARDOSO TEIXEIRA²; JULIA EISENHARDT DE MELLO³; JULIANE TORCHELSEN SARAIVA⁴; CLAITON LEONETI LENCINA⁵; FRANCIELI MORO STEFANELLO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – ju.souza591@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – fe.t@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – julia_eisenhardt@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – julianetorchelsen@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – claiton.ufpel@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica grave, caracterizada por ineficiente ação do hormônio insulina, resultando em hiperglicemia (WHO, 2016). Estima-se que 415 milhões de pessoas possuam essa doença no mundo e que esse número aumente para mais de 640 milhões em 2040 (BRASIL, 2017). Diversas complicações decorrem da DM2, como problemas cardiovasculares, insuficiência renal, cegueira, alterações no sistema nervoso, dentre outras (WHO, 2016). Além disso, a hiperglicemia persistente, juntamente com alterações no perfil lipídico presentes em pacientes com DM2, levam a um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), podendo ocasionar estresse oxidativo (EOX) (REHMAN e AKASH, 2017). Ainda, o EOX, por sua vez, pode agravar o quadro de hiperglicemia e levar à complicações mais graves da DM2, além de levar danos em proteínas e lipídeos estruturais (NOWOTNY et al, 2015).

Nesse sentido, a busca por compostos com ação antioxidante torna-se necessária para o tratamento da DM2, bem como prevenção de suas complicações. *Eugenia uniflora* (*E. uniflora*), popularmente conhecida como pitanga, é um fruto nativo do Brasil, que já possui alguns efeitos comprovados na prevenção da hiperglicemia, hipertrigliceridemia, formação de ROS e peroxidação lipídica em fígado de animais submetidos ao modelo de resistência à insulina (CARDOSO et al, 2017) e também do dano oxidativo cerebral em modelo experimental de síndrome metabólica (OLIVEIRA et al, 2017).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do extrato de *E. uniflora* em parâmetros de EOX em diferentes estruturas cerebrais de ratos submetidos a um modelo experimental de DM2.

2. METODOLOGIA

Ratos Wistar machos adultos provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas foram divididos em quatro grupos: I-Controle; II-DM2/água; III-DM2/metformina (250 mg/kg/dia) e IV-DM2/*E. uniflora* (200 mg/Kg/dia). Com exceção do grupo I, os animais receberam ração hiperlipídica por três semanas e dose única de estreptozotocina (35 mg/kg pela via intraperitoneal) para indução da DM2. Os grupos III e IV receberam metformina e extrato hidro-alcoólico de frutos vermelhos de *E. uniflora*, respectivamente, via intragástrica, uma vez ao dia durante todo protocolo experimental, já os grupos I e II receberam água. Todos procedimentos foram aprovados pelo Comissão

de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA nº 5747/2015). Após esse período, os animais foram eutanasiados e as estruturas cerebrais separadas para realização dos ensaios bioquímicos. A produção de ROS foi avaliada conforme metodologia de ALI et al. (1992) e níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram determinados de acordo com ESTERBAUER e CHEESEMAN (1990). Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism 5, por ANOVA de uma via seguida de teste *post hoc* de Tukey, considerando $P < 0,05$ como diferença significativa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 1 estão representados os níveis de ROS em córtex cerebral, hipocampo e estriado, onde é possível visualizar uma maior produção dessas espécies no grupo diabético em relação ao grupo controle, e que, o uso do extrato de *E. uniflora* foi efetivo na prevenção desse aumento. A busca por novas terapias para a DM2 é de grande relevância, visto que os medicamentos disponíveis atualmente ocasionam diversos efeitos colaterais, além de aumentarem o risco de problemas cardiovasculares (ERIKSSON et al., 2016).

A mensuração dos níveis de TBARS é um método de avaliação da lipoperoxidação, um dano ocasionado aos lipídeos de membrana pela ação de espécies reativas (REHMAN e AKASH, 2017). Na Figura 2 pode-se observar um aumento nos níveis de TBARS em córtex cerebral, hipocampo e estriado. Por outro lado, o extrato de *E. uniflora* preveniu esse aumento nas três estruturas analisadas.

Esses efeitos da *E. uniflora* na prevenção do aumento nos níveis de ROS e TBARS podem ser explicados por sua composição rica em compostos fenólicos, visto que, apesar de o mecanismo de ação desses compostos ainda não estar completamente elucidado, sabe-se que eles melhoram a secreção e a sensibilidade à insulina, protegem as células β -pancreáticas contra danos, e auxiliam na defesa antioxidante (EDDOUKS et al., 2014). Além disso, uma alimentação em longo prazo rica em polifenóis tem sido associada à redução do risco de câncer, distúrbios neurológicos, diabetes e doenças cardiovasculares (DA CUNHA et al., 2016). Um estudo realizado por FOFIE et al. (2019) encontrou efeito protetor de extratos de *Ceiba pentandra*, um fruto rico em compostos fenólicos, contra o dano oxidativo e melhora na atividade de enzimas antioxidantes em modelo animal de DM2 induzida por dieta hiperlipídica e estreptozotocina.

Figura 1: Níveis de ROS em estruturas cerebrais de ratos

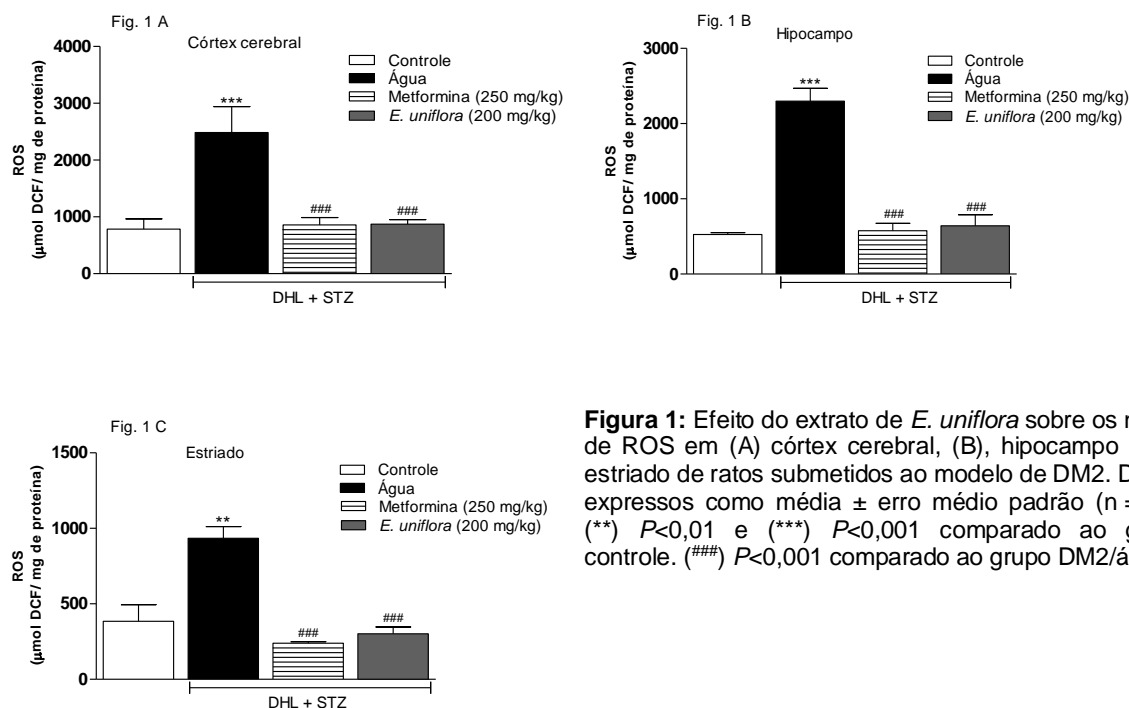


Figura 1: Efeito do extrato de *E. uniflora* sobre os níveis de ROS em (A) córtex cerebral, (B), hipocampo e (C) estriado de ratos submetidos ao modelo de DM2. Dados expressos como média \pm erro médio padrão (n=5-9). (**) $P<0,01$ e (***) $P<0,001$ comparado ao grupo controle. (###) $P<0,001$ comparado ao grupo DM2/água.

Figura 2: Níveis de TBARS em estruturas cerebrais de ratos

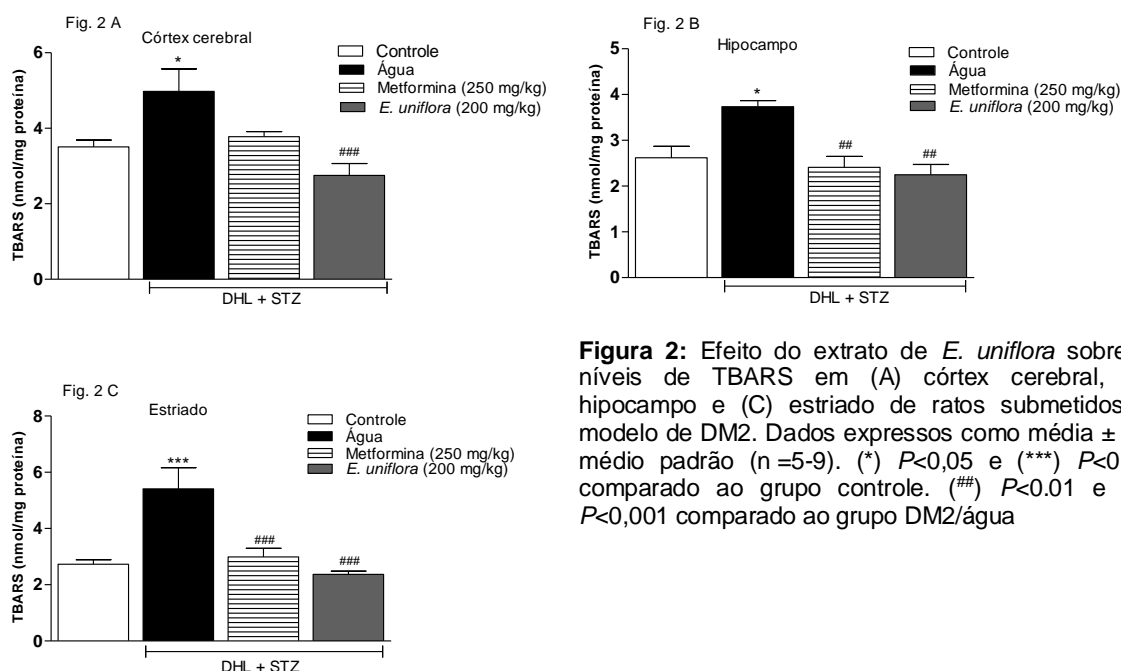


Figura 2: Efeito do extrato de *E. uniflora* sobre os níveis de TBARS em (A) córtex cerebral, (B), hipocampo e (C) estriado de ratos submetidos ao modelo de DM2. Dados expressos como média \pm erro médio padrão (n=5-9). (*) $P<0,05$ e (***) $P<0,001$ comparado ao grupo controle. (##) $P<0,01$ e (###) $P<0,001$ comparado ao grupo DM2/água

4. CONCLUSÕES

Os resultados encontrados neste estudo demonstram um efeito protetor do extrato de *E. uniflora* na produção de ROS e na lipoperoxidação, evidenciando um efeito antioxidante desse fruto. Vale ressaltar que mais análises deverão ser realizadas para comprovar essa ação promissora de *E. uniflora* na prevenção da DM2 e suas complicações.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, S.F; LEBEL, C.P; BONDY, S.C. Reactive oxygen species formation as a biomarker of methylmercury and trimethyltin neurotoxicity. **Neurotoxicology** 13:637–648, 1992.
- BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo, 2017.
- CARDOSO, J.S.; OLIVEIRA, P.S.; BONA, N.P.; VASCONCELLOS, F.A.; BALDISSARELLI, J.; VIZZOTO, M.; SOARES, M.P.S.; RAMOS, V.P.; SPANEVELLO, R.M.; LENCINA, C.L.; TAVARES, R.G.; STEFANELLO, F.M. Antioxidant, antihyperglycemic, and antidyslipidemic effects of Brazilian-native fruit extracts in an animal model of insulin resistance. **Redox Report**, v. 23, p. 41-46, 2017.
- DA CUNHA, F.A.B.; WACZUK, E.P.; DUARTE, A.E.; BARROS, L.M.; ELEKOFEHINTI, O.O.; MATIAS, E.F.F. et al. Cytotoxic and antioxidative potentials of ethanolic extract of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) leaves on human blood cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 614-621, 2016.
- EDDOUKS, M.; BIDI, A.; BOUHALI, B.E.; HAJJI, L.; ZEGGWAGH, N.A. Antidiabetic plants improving insulin sensitivity. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, p. 1197-1214, 2014.
- ERIKSSON, J.W.; BODEGARD, J.; NATHANSON, D.; THURESSON, M.; NYSTROM, T.; NORHAMMAR, A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.117, p. 36-47, 2016.
- ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K.H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. **Methods Enzymol** 186:407–421, 1990.
- FOFIE, C.K.; KATEKHAYE, S.; BORSE, S.; SHARMA, V.; NIVSARKAR, M.; NGUELEFACK-MBUYO, E.P.; KAMANYI, A.; SINGH, V.; NGUELEFACK, T.B. Antidiabetic properties of aqueous and metanol extracts from the trunk bark of *Ceiba pentandra* in type 2 diabetic rat. **Journal of Cellular Biochemistry**, 2019.
- NOWOTNY, K.; JUNG, T.; HOHN, A.; WEBER, D.; GRUNE, T. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. **Biomolecules**, v. 5, p. 194-222, 2015.
- OLIVEIRA, P.S.; CHAVES, V.C.; BONA, N.P.; SOARES, M.S.P.; CARDOSO, J.S.; VASCONCELLOS, F.A.; TAVARES, R.G.; VIZZOTO, M.; DA SILVA, L.M.C.; GRECCO, F.B.; GAMARO, G.D.; SPANEVELLO, R.M.; LENCINA, C.L.; REGINATTO, F.H.; STEFANELLO, F.M. *Eugenia uniflora* fruit (red type) standardized extract: a potential pharmacological tool to diet-induced metabolic syndrome damage management. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 92, p. 935-941, 2017.
- REHMAN, K. & AKASH, M. S. H. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 118, p. 3577–3585, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Report on Diabetes. 2016.