

***Psidium cattleianum* COMO ALTERNATIVA PREVENTIVA PARA HIPERLIPIDEMIA EM UM MODELO ANIMAL DE SÍNDROME METABÓLICA**

RAPHAELA CASSOL PICCOLI¹; **JULIANE DE SOUZA CARDOSO**²; **REJANE GIACOMELLI TAVARES**³; **FRANCIELI MORO STEFANELLO**⁴; **FERNANDA CARDOSO TEIXEIRA**⁵; **MAYARA SANDRIELLY PEREIRA SOARES**⁶

¹*Universidade Federal de Pelotas – raphaelacassol@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – ju.souza591@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – tavares.rejane@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com*

⁵*Universidade Federal de Pelotas – fe.t@hotmail.com*

⁶*Universidade Federal de Pelotas – mspereirasoares@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) representa um conjunto de alterações metabólicas inter-relacionadas que configuram fatores de risco cardiovascular, como a intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipertensão arterial, dislipidemias e deposição central de gordura (OLIVEIRA et al., 2017). A combinação destes fatores predispõem o desenvolvimento de patologias como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV) (BOMBELLI et al., 2018).

A enzima Paraoxanase 1 (PON1) é uma esterase cálcio-dependente de origem predominantemente hepática e que circula no plasma majoritariamente associada a lipoproteína de alta densidade (HDL) (SCHRADER & RIMBACH, 2011). A atividade da PON1 está diretamente associada à saúde cardiovascular uma vez que esta apresenta propriedades antiaterogênicas, anti-inflamatórias e de proteção à oxidação de fosfolipídeos da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e, consequentemente, diminuição da agregação plaquetária (PRÉCOURT et al., 2011). Ainda, estudos sugerem que sua atividade pode ser influenciada por fatores dietéticos, e por se tratar de uma enzima com potencial anti-oxidante, pode ser modulada positivamente pela ação de compostos fenólicos, oriundos do metabolismo secundário vegetal (SCHRADER & RIMBACH, 2011).

Nesse sentido, o fruto *Psidium cattleianum* (*P. cattleianum*), popularmente reconhecido como araçá, apresenta composição rica em compostos bioativos como fenólicos, antocianinas e carotenoides (PEREIRA et al., 2018). Estes compostos conferem ao *P. cattleianum* uma variedade de propriedades farmacológicas, dentre elas: atividade antioxidante, anti-inflamatória, hipoglicemiante e antihiperlipidêmica (OLIVEIRA et al, 2018 e 2020), podendo exercer um interessante papel no manejo de complicações presentes na SM e atuar como potencial agente modulador da atividade da enzima PON1.

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo avaliar o efeito de extrato de *P. cattleianum* sobre o perfil lipídico e atividade da enzima PON1 em soro de ratos submetidos a um modelo experimental de SM induzida pela oferta de dieta hiperlipídica (DHL) e uso de Streptozotocina (STZ).

2. METODOLOGIA

O extrato seco hidroalcoólico de *P. cattleianum* foi feito de acordo com BORDIGNON et al (2007) com pequenas modificações. O protocolo de indução experimental de SM contou com oferta de DHL por 3 semanas seguida de injeção

intraperitoneal de STZ (35mg/kg) em dose única (CARDOSO et al, 2017). Foram utilizados 28 ratos *Wistar* machos adultos provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas que foram divididos em 4 grupos (n=7): Grupo Controle, recebeu dieta padrão e água, Grupo Água, recebeu DHL + STZ e água; Grupo Met, recebeu DHL + STZ e Metformina (Met) (250mg/kg) e Grupo Araçá, recebeu DHL + STZ e extrato de *P. cattleianum* (200mg/kg). A água, o extrato e a Met foram administrados por via intragástrica uma vez ao dia durante todo período experimental.

Ao final do experimento os animais foram eutanasiados e o sangue foi coletado para separação do soro, o qual foi utilizado para mensuração dos níveis de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL), através de kits comerciais, e atividade da enzima PON1, através de metodologia proposta na literatura por BROWNE et al (2009). Cabe salientar que todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA nº 5747/2015).

A análise dos dados foi efetuada no programa estatístico GraphPad Prism 5.0 por ANOVA de uma via, seguida do Teste *post hoc* de Tukey, considerando $P \leq 0.05$ como diferença significativa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 1 é possível observar os efeitos do protocolo de indução experimental de SM e dos pré-tratamentos com Met ou extrato de *P. cattleianum* nos parâmetros séricos de perfil lipídico. Quanto aos níveis séricos de CT, foi possível observar que tanto o extrato de *P. cattleianum* quanto a Met foram capazes de prevenir o aumento de CT induzida pela DHL + STZ ($P < 0.05$) (Figura 1A). Em relação à lipoproteína VLDL, a administração de Met ou extrato de *P. cattleianum* foi capaz de prevenir significativamente o aumento apresentado no grupo DHL+STZ ($P < 0.05$) (Figura 1B). Em relação aos níveis de LDL, foi possível observar que apenas o grupo que recebeu extrato de *P. cattleianum* apresentou proteção frente ao aumento deste parâmetro ocasionado pela DHL+STZ ($P < 0.05$) (Figura 1C). Sobre os níveis de HDL, houve uma diminuição significativa nos valores encontrados no grupo DHL+STZ comparado ao grupo controle ($P < 0.05$), no entanto, neste parâmetro, o uso de *P. cattleianum* ou Met não foi capaz de prevenir a alteração ($P > 0.05$) (Figura 1D).

Os resultados encontrados no presente estudo demonstram uma modulação benéfica exercida pelo extrato de *P. cattleianum*, em parâmetros de perfil lipídico do modelo experimental de SM, conferindo assim ação protetora à eventos cardiovasculares. Estudos da literatura sugerem que os compostos fenólicos, que estão presentes neste fruto, têm seu efeito antihiperlipidêmico em razão do seu potencial de estimular a excreção de ácidos biliares e capacidade de modulação de proteínas intestinais e, desta maneira, previnem a absorção de ácidos graxos a nível intestinal (BATISTA et al., 2018).

Na Figura 2, é possível observar que o protocolo de indução experimental de SM foi capaz de diminuir significativamente a atividade da enzima PON1 ($P < 0.05$), de forma que nem o pré-tratamento com Met ou extrato de *P. cattleianum* não foram capazes de prevenir esta alteração ($P > 0.05$). De acordo com a literatura, dietas ricas em ácidos graxos – como a ofertada aos animais no presente estudo – apresentam capacidade de modular negativamente a atividade da enzima PON1 (ESTRADA-LUNA et al, 2017). Ademais, protocolos experimentais de longa duração (12-20 semanas) apresentam resultados mais

consistentes e satisfatórios a respeito do efeito de compostos fenólicos na modulação da atividade da enzima PON1 (MARTINI et al., 2017). Sendo assim, são necessários estudos com maior tempo de intervenção para que seja possível avaliar melhor os efeitos do extrato de *P.cattleianum* na modulação da atividade da PON1.

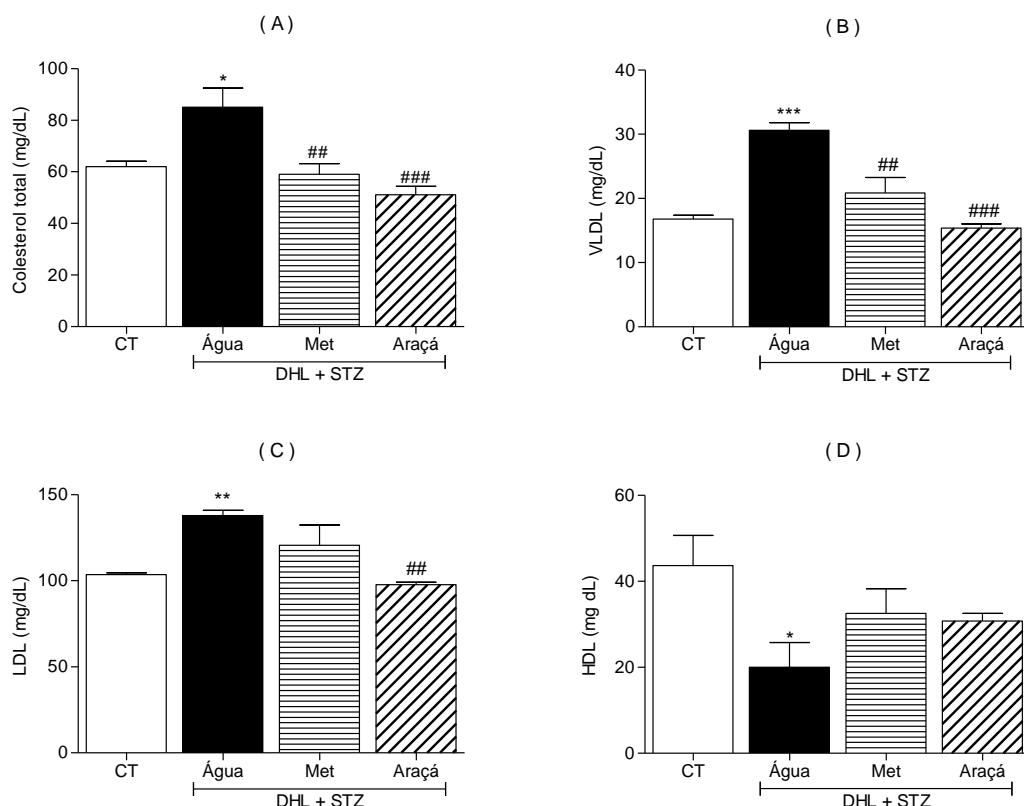


Figura 1: Efeito do extrato de araçá (*Psidium cattleianum*) nos níveis de colesterol (A) e das lipoproteínas VLDL (B), LDL (C) e HDL (D) em soro de ratos submetidos ao modelo experimental de SM. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ e *** $P<0.001$ comparado ao grupo controle. ## $P<0.01$ e ### $P<0.001$ comparado o grupo Água. CT- Controle, Met- Metformina, DHL- Dieta hiperlipídica e STZ- Streptozotocina.

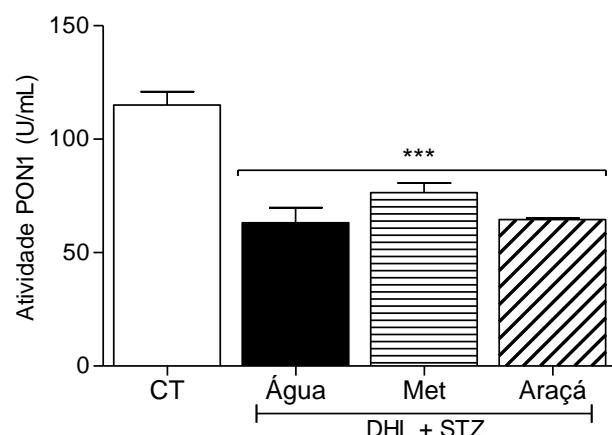


Figura 2: Efeito do extrato de araçá (*Psidium cattleianum*) na atividade da enzima paraoxonase 1 (PON1) em soro de ratos submetidos ao modelo experimental de SM. *** $P<0.001$ comparado ao grupo controle. Controle, Met- Metformina, DHL- Dieta hiperlipídica e STZ- Streptozotocina.

4. CONCLUSÕES

O uso de extrato de *P. cattleianum* demonstrou efeito protetor frente á alterações no perfil lipídico encontradas em ratos submetidos a um modelo experimental de SM induzida por DHL+STZ, o que infere proteção cardiovascular. Sendo assim, podemos sugerir o extrato deste fruto como potencial agente terapêutico preventivo à alterações metabólicas decorrentes desta importante doença metabólica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BATISTA, K. S. et al. Beneficial effects of consumption of acerola, cashew or guava processing by-products on intestinal health and lipid metabolism in dyslipidaemic female Wistar rats. **British Journal of Nutrition**. Newcastle, v. 119, n.1, p.30-41, 2018.
- BOMBELLI, M. et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study, **Journal of Hypertension**. Milan, v.36, n.7, p.1492-1498, 2018.
- BORDIGNON, J. et al. Influência do pH da solução extrativa no teor de antocianinas em frutos de morango. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v.29, p.183-p188, 2009.
- BROWNE, R.W. et al. Accuracy and biological variation of human serum paraoxonase1 activity and polymorphism (Q192R) by kinetic enzyme assay. **Clinical Chemistry**. Washington, D.C, v.53, n.2, p.310–p.317, 2007.
- CARDOSO, J.S. et al. Antioxidant, Antihyperglycemic, and Antidyslipidemic Effects of Brazilian-native Fruit Extracts in an Animal Model of Insulin Resistance. **Redox Report**. Sydney, v.23, n. 1, p.41-p.46, 2017.
- ESTRADA-LUNA, D. et al. Daily supplementation with fresh pomegranate juice increases paraoxonase 1 expression and activity in mice fed a high-fat diet. **European Journal of Nutrition**. Guildford, v. 57, n.1, p.383-p.389, 2017.
- MARTINI, D. et al. Role of polyphenols and polyphenol-rich foods in the modulation of PON1 activity and expression. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Lexington, v.48, p.1-p.8, 2017.
- OLIVEIRA, P. S. et al. *Eugenia uniflora* fruit (red type) standardized extract: a potential pharmacological tool to diet-induced metabolic syndrome damage management, **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Columbia, v.92, p.935-p.941, 2017.
- OLIVEIRA, P. S. et al. Southern Brazilian native fruit shows neurochemical, metabolic and behavioral benefits in an animal model of metabolic syndrome. **Metabolic Brain Disease**, Morgantown, v.33, n.5, p.1551-1562, 2018.
- OLIVEIRA, P. S. et al. Brazilian native fruit extracts act as preventive agents modulating the purinergic and cholinergic signalling in blood cells and serum in a rat model of metabolic syndrome. **Archives of Physiology and Biochemistry**, London, p.1-8, 2020.
- PEREIRA, A. S. et al. *Psidium cattleianum* fruits: A review on its composition and bioactivity. **Food Chemistry**, Norwich, v.258, p.95-p.103, 2018.
- PRÉCOURT, L. P. et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. **Atherosclerosis**, Zurich, v.214, n.1, p.20-p.36, 2011.
- SCHRADER, C; RIMBACH, G. Determinants of Paraoxonase 1 Status: Genes, Drugs and Nutrition. **Current Medicinal Chemistry**, Cambridge, v. 18, n. 36, p. 5624-5643, 2011.