



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ALINE MARIA PARENTE DE FREITAS

**ESTUDO DO EFEITO DO ÁCIDO CINÂMICO E CINAMATO DE METILA NO
METABOLISMO GLICOLIPÍDICO EM CAMUNDONGOS.**

FORTALEZA

2014

ALINE MARIA PARENTE DE FREITAS

**ESTUDO DO EFEITO DO ÁCIDO CINÂMICO E CINAMATO DE METILA NO
METABOLISMO GLICOLIPÍDICO EM CAMUNDONGOS.**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz

FORTALEZA

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca de Ciências da Saúde

F866e Freitas, Aline Maria Parente de.

Estudo do efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila no metabolismo glicolípídico em camundongos / Aline Maria Parente de Freitas. – 2014.

123 f. : il. color., enc. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Departamento de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2014.

Área de Concentração: Biologia para Saúde.

Orientação: Profa. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz.

1. Dislipidemias. 2. Diabetes Mellitus Experimental. 3. Cinnamomum zeylanicum. I.
Título.

CDD 616.46209

ALINE MARIA PARENTE DE FREITAS

**ESTUDO DO EFEITO DO ÁCIDO CINÂMICO E CINAMATO DE METILA NO
METABOLISMO GLICOLIPÍDICO EM CAMUNDONGOS**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: ____/____/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof^a. Dr^a. Alice Maria Costa Martins

Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Renata de Sousa Alves

Universidade Federal do Ceará – UFC

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar presente em minha vida ajudando-me em todas as horas.

Aos meus pais, Carolina e Osvaldo, por serem os melhores pais do mundo, sempre me apoiando e incentivando em cada passo da minha vida profissional e pessoal. Sei que essa conquista é a realização de um sonho não somente meu, mas deles também, amo vocês.

Aos meus irmãos, Igor e Thainá, que tanto amo e que como irmã mais velha tudo o que faço serve de exemplo para eles.

Ao meu marido, Carlos Emanuel, uma das pessoas mais especiais em minha vida. Te agradeço, meu amor, por me incentivar a realizar esse sonho, por ter aguentado todo o meu estresse, minhas ausências na hora de dormir, meus estresses com você em virtude dos experimentos que não queriam dar certo, minhas crises de choro, enfim, te agradeço por me compreender tão bem e por ser esse marido maravilhoso que eu amo e admiro cada dia mais.

Aos grandes anjos que Deus me presenteou: “Tia Liana”, que não poupou esforços desde o início para que eu estivesse aqui e a minha “irmã” Clarissa Perdigão que como sempre digo a ela não sei como vou poder agradecer tudo o que ela fez e faz por mim, apenas posso rezar e rogar a Deus que lhe conceda muita saúde, paz e luz.

A minha orientadora, Professora Goretti, que com todos os seus afazeres aceitou-me como orientanda e embora com seu curto tempo muito pude aprender, tanto profissionalmente como através de suas conversas que nos incentivam a acreditar que somos capazes e que poderemos chegar aonde quisermos.

As minhas duas amigas que estiveram presentes em toda essa caminhada Vivianne e Mariana. Obrigada pelas conversas, apoio e incentivo. Aprendi muito com vocês, não somente o conhecimento científico, mas também como deixar a vida um pouco mais leve.

Ao amigo Tiago, que foi a luz para a execução desse projeto, infelizmente na língua portuguesa a única palavra que pode expressar todo meu agradecimento é um MUITO OBRIGADA!

A intitulada por mim, Família Bioquímica, pois ao chegar nesse laboratório pude perceber que além de pessoas que lidavam com experimentos, existiam ali laços de amor que o tempo e a distância jamais irão apagar. Obrigada Jamile, Daniel, Giovanna, Kamila, Renata, Mariana, Lívia, Hector, Richard. E os que já galgam novos caminhos mas, me conquistaram cada um com seu jeito de ser: Nayane, Diego e o meu eterno preferido Renato. Muito Obrigada a todos vocês por tudo que fizeram. Peço a Deus que continue a iluminar a vida de vocês e desejo a todos muito sucesso.

Aos amigos que o mestrado me presenteou e que os levarei comigo por toda a vida: Danya, Ramon e Nayara um carinhoso muito obrigada; estarei sempre disposta a ajudá-los em tudo que precisarem.

Aos membros da banca, as professoras Alice Maria Costa Martins e Renata de Sousa Alves, por aceitarem o convite.

Enfim, essa conquista não seria possível sem a presença de cada um de vocês, que de formas diferentes, me fizeram acreditar na realização desse sonho, que um dia julguei impossível.

“O verdadeiro homem mede a sua força, quando se defronta com o obstáculo”.

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

As dislipidemias e o diabetes apresentam-se como importantes fatores de risco nas doenças cardiovasculares. Quando se associa ao estresse oxidativo podem acelerar a progressão das lesões ateroscleróticas. Estudos com produtos naturais fornecem dados interessantes no controle dessas doenças. No presente estudo foram utilizados dois compostos derivados da canela, o ácido cinâmico (AC) e cinamato de metila (CM), semelhantes estruturalmente e com atividades biológicas e farmacológicas já descritas. O presente estudo tem por objetivo avaliar os possíveis efeitos hipolipidêmico e hipoglicêmico, bem como o potencial antioxidante do ácido cinâmico e do cinamato de metila em protocolos experimentais de dislipidemias e diabetes induzidas farmacologicamente. A hiperlipidemia foi induzida em camundongos machos através de dois protocolos agudos, mediante uma única administração intraperitoneal de 400mg/Kg de Triton WR-1339 e 400mg/Kg de Poloxamer-407 em todos os animais, exceto no controle negativo. Os grupos foram tratados via oral por gavagem, onde o controle negativo e o controle positivo receberam água potável de acordo com o peso, o grupo fenofibrato recebeu a dose de 200mg/Kg, enquanto que os grupos ácido cinâmico e cinamato de metila receberam a mesma dose de 20mg/Kg. O sangue desses animais foi coletado em 24 e 48 horas após as induções e foram verificados os níveis plasmáticos de colesterol total, triglicerídeos, glicose, AST e ALT. Após a coleta de 48 horas retirou-se o tecido hepático, em ambos os protocolos, para analisar a peroxidação lipídica, através da determinação dos grupos sulfidrílicos não-proteicos (NP-SH), malondialdeído (MDA) e das enzimas antioxidantes: superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). Para determinar o potencial hipoglicemiante do ácido cinâmico e do cinamato de metila utilizou-se o protocolo de diabetes induzida por aloxano através de uma única injeção intraperitoneal na dose de 200mg/Kg. Os grupos foram tratados por sete dias com água potável de acordo com o peso (grupo controle positivo), metformina 50mg/Kg (grupo metformina), ácido cinâmico 20mg/Kg (grupo ácido cinâmico) e cinamato de metila 20mg/Kg (grupo cinamato de metila). Observou-se que, após a indução, tanto com o Triton quanto Poloxamer, o AC e o CM foram capazes de reduzir o colesterol e os triglicerídeos após 24 e 48 horas, sem, no entanto alterar as enzimas hepáticas AST e ALT. Somado a esse fator observou-se que as substâncias em estudo apresentaram certa atividade sobre o estresse oxidativo

tendo em vista a redução do MDA e NP-SH no protocolo do Triton e da NP-SH no protocolo do poloxamer. Tendo o cinamato de metila apresentado uma maior atividade em comparação ao ácido cinâmico na análise de 48 horas após a indução em ambos os protocolos. Observando a resposta do AC e o CM em protocolo de indução de diabetes por aloxano, constatou-se que as referidas substâncias foram capazes de reduzir de forma semelhante, a glicemia dos animais. Os resultados obtidos mostraram o potencial terapêutico do AC e CM no tratamento das dislipidemias e do diabetes, no entanto faz necessários novos estudos em protocolos crônicos que possam garantir a segurança e eficácia de sua utilização.

Palavras chaves: Dislipidemia, Diabetes, Ácido Cinâmico, Cinamato de Metila

ABSTRACT

Dyslipidemia and diabetes are presented as important risk factors in cardiovascular disease. When associated with oxidative stress may accelerate the progression of atherosclerotic lesions. Studies with natural products provide interesting data in the control of these diseases. In the present study two compounds cinnamon derivatives, cinnamic acid (CA) and methyl cinnamate (MC) and structurally similar biological and pharmacological activities already described above were used. The present study aims to evaluate the possible hypolipidemic and hypoglycemic effects as well as the antioxidant potential of cinnamic acid and methyl cinnamate in experimental protocols pharmacologically induced dyslipidemia and diabetes. Hyperlipidemia was induced in male mice by two acute protocols through a single intraperitoneal administration of 400mg/kg Triton WR -1339 and 400mg/kg Poloxamer -407 in all animals except the negative control. The groups were treated orally by gavage, where the positive control and the negative control received drinking water according to the weight of fenofibrate group received 200mg/kg, whereas the cinnamic acid, methyl cinnamate groups and received the same dose 20mg/kg. The blood of these animals was collected at 24 and 48 hours after induction and was plamáticos checked the levels of total cholesterol, triglycerides, glucose, AST and ALT. After collecting 48 hours we removed the liver tissue , in both protocols , to analyze lipid peroxidation , through the determination of non-protein sulfhydryl groups (NP -SH) , malondialdehyde (MDA) and antioxidant enzyme : superoxide dismutase (SOD) , and catalase (CAT). To determine the hypoglycemic potential of cinnamic acid and methyl cinnamate was used protocol alloxan induced diabetic by a single intraperitoneal injection at 200mg/kg. Both groups were treated for 7 days with drinking water according to the weight (positive control group), 50mg/Kg metformin (metformin group), cinnamic acid 20mg/kg (cinnamic acid group) and methyl cinnamate 20mg/kg (group cinamto methyl). It was observed that after induction with either Poloxamer as Triton, AC and BC were able to reduce cholesterol and triglycerides after 24 and 48 hours, without changing the liver enzymes AST and ALT. Added to this factor was observed that the substance under study showed some activity on oxidative stress in order to reduce the MDA and NP -SH in the protocol of the Triton and NP -SH in the poloxamer protocol. Having methyl cinnamate presented higher activity compared to cinnamic acid analysis 48 hours after the induction of both protocols. Observing the response

of the CM and the AC induction protocol in alloxan diabetes, it was found that these compounds were able to similarly reduce the glucose levels. The results showed the therapeutic potential of CA and CM in the treatment of dyslipidemia and diabetes, however does require new studies in chronic protocols that can ensure the safety and efficacy of its use.

Keywords: Dyslipidemia, diabetes, cinnamic acid, methyl cinnamate

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Metabolismo das lipoproteínas plasmáticas	23
Figura 2 –	Estrutura das Lipoproteínas	24
Figura 3 –	Desenvolvimento e progressão da aterosclerose	31
Figura 4 –	Mecanismo de manutenção da homeostase da glicose	34
Figura 5 –	Árvore do gênero <i>Cinnamomum</i> , conhecida popularmente como canela	40
Figura 6 –	Estrutura química do ácido cinâmico	41
Figura 7 –	Estrutura química do cinamato de metila	43
Figura 8 –	Delineamento do protocolo experimental de dislipidemia induzida por Triton WR-1339 [®]	54
Figura 9 –	Delineamento do protocolo experimental de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 [®] (P-407)	55
Figura 10 –	Esquema do protocolo de Diabetes induzida por Aloxano	58
Figura 11 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de colesterol total de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR [®] -1339.....	60
Figura 12 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de colesterol total de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339 [®]	61
Figura 13 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de triglicerídeos de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339 [®]	62
Figura 14 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de triglicerídeos de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR [®] -1339	63
Figura 15 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de glicose de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR [®] -1339.....	64
Figura 16 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de glicose de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339 [®]	65

Figura 17 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de ALT de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®	66
Figura 18 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de ALT de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®	66
Figura 19 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de AST de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®	67
Figura 20 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de AST de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®	67
Figura 21 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a peroxidação lipídica, determinada pelos níveis de substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico-TBARS, após protocolo de dislipidemia induzida pelo Triton WR 1339®	69
Figura 22 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre os grupos sulfidrílicos não protéicos (NP-SH) após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®	70
Figura 23 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a atividade da catalase após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®	71
Figura 24 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em camundongos sobre a atividade da SOD após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®	71
Figura 25 –	Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de colesterol de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	73
Figura 26 –	Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de colesterol total de camundongos 48 horas após a indução da dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	74
Figura 27 –	Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato	

	nos níveis plasmáticos de triglicérides de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	76
Figura 28 –	Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de triglicérides de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	77
Figura 29 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de glicose de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	78
Figura 30 –	Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de glicose de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	79
Figura 31 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de AST de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407) .	81
Figura 32 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de ALT de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	81
Figura 33 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de AST de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	82
Figura 34 –	Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de ALT de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	82
Figura 35 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre os grupos sulfidrílicos não protéicos NP-SH após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407(P-407)	84
Figura 36 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a atividade da catalase após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)	85
Figura 37 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em camundongos sobre a atividade da SOD após a indução de	

	dislipidemia por Poloxamer P-407	86
Figura 38 –	Efeito do ácido cinâmico, do cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de glicose no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de sete dias	87
Figura 39 –	Efeito do ácido cinâmico e do cinamato de metila sobre a concentração plasmática de colesterol total no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de sete dias.....	89
Figura 40 –	Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de triglicerídeos no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de sete dias.	89
Figura 41 –	Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de AST no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de sete dias ..	91
Figura 42 –	Efeito do ácido cinâmico e do cinamato de metila sobre a concentração plasmática de ALT no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de sete dias	91

Lista de Tabelas

Tabela 1 –	Classificação Fenotípica ou bioquímica das dislipidemias	27
Tabela 2 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de colesterol após 24 e 48 horas da indução da dislipidemia pelo Triton- WR [®] 1339	61
Tabela 3 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de triglicerídeos após 24 e 48 horas da indução da dislipidemia pelo Triton- WR 1339 [®]	63
Tabela 4 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de glicose após 24 e 48 horas da indução da dislipidemia pelo Triton- WR 1339 [®]	65
Tabela 5 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de ALT e AST após 24 e 48 horas da indução da dislipidemia pelo Triton- WR 1339 [®]	68
Tabela 6 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre os níveis de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH), peroxidação lipídica (MDA), catalase e superóxido dismutase (SOD) em camundongos após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339 [®]	72
Tabela 7 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de colesterol após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)	75
Tabela 8 –	Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato sobre a concentração plasmática de triglicerídeos após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)	77
Tabela 9 –	Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato sobre a concentração plasmática de glicose após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)	80
Tabela 10 –	Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato sobre a concentração plasmática de AST após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)	83
Tabela 11 –	Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato	

	sobre a concentração plasmática de ALT após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)	83
Tabela 12 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre os níveis de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH), catalase e superóxido dismutase (SOD) em camundongos após a indução de dislipidemia por Poloxamer P-407	86
Tabela 13 –	Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de glicose após modelo de diabetes induzida por Aloxano	88
Tabela 14 –	Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de colesterol e triglicerídeos após modelo de Diabetes induzida pelo Aloxano	90
Tabela 15 –	Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de AST e ALT após modelo de Diabetes induzida pelo Aloxano	92

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Doenças Cardiovasculares e dislipidemia	21
1.2. Lipídios Plasmáticos	22
1.2.1. Metabolismo Lipoprotéico	24
1.2.2. Classificação das dislipidemias	26
1.2.3. Tratamento das dislipidemias	28
1.3. Associação do estresse oxidativo, dislipidemias e aterosclerose	29
1.4. Diabetes	33
1.4.1. Conceito e classificação de diabetes	34
1.4.2. Tratamento do Diabetes	36
1.5. Produtos Naturais	37
1.5.1. Canela	39
1.5.1.1. Ácido Cinâmico	41
1.5.1.2. Cinamato de Metila	42
2. JUSTIFICATIVA	46
3. OBJETIVOS	49
3.1. Objetivo Geral	49
3.2. Objetivos específicos	49
4. MATERIAIS E MÉTODOS	51
4.1. Obtenção do ácido cinâmico e cinamato de metila	51
4.2. Drogas, reagentes e equipamentos utilizados.	51
4.3. Animais e Comissão de Ética.....	52
4.4. Protocolos Experimentais	53
4.4.1. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de dislipidemia induzida por Triton WR-1339®	53
4.4.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)	54
4.4.3. Avaliação da atividade antioxidante do ácido cinâmico e cinamato de metila após a realização dos modelos de dislipidemia induzida por Triton WR 1339® e Poloxamer-407	55
4.4.3.1. Determinação de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH)	

para determinação da Glutathione	55
4.4.3.2. Malondialdeído	56
4.4.3.3. Catalase	56
4.4.3.4. Superóxido Dismutase	57
4.4.4. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de diabetes induzida por aloxano	57
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
6. RESULTADOS	60
6.1. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de dislipidemia induzida por Triton WR-1339®	60
6.1.1. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de colesterol total após indução da dislipidemia pelo Triton WR-1339®	60
6.1.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de triglicerídeos após a indução da dislipidemia pelo Triton WR-1339®	62
6.1.3. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila na glicemia após a indução da dislipidemia pelo Triton WR-1339®	64
6.1.4. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila na função hepática através das dosagens dos níveis plasmáticos de ALT e AST após a indução da dislipidemia pelo Triton- WR 1339®	66
6.1.5. Avaliação da atividade antioxidante do ácido cinâmico e cinamato de metila após protocolo de dislipidemia induzida pelo Triton WR-1339®	69
6.1.5.1. Malondialdeído (MDA)	69
6.1.5.2. Determinação de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH) para determinação da Glutathione	70
6.1.5.3. Catalase	70
6.1.5.4. Superóxido Dismutase	71
6.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)	73
6.2.1 Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de colesterol total após indução da dislipidemia pelo	

Poloxamer- 407 (P-407)	73
6.2.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de triglicerídeos após a indução da dislipidemia pelo Poloxamer- 407 (P-407)	75
6.2.3. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila na glicemia através das dosagens dos níveis plasmáticos de glicose após a indução da dislipidemia pelo Poloxamer- 407(P-407)	78
6.2.4. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila na função hepática através das dosagens dos níveis plasmáticos de ALT e AST após a indução da dislipidemia pelo Poloxamer- 407 (P-407)	80
6.2.5. Avaliação da atividade antioxidante do ácido cinâmico e cinamato de metila após protocolo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)	84
6.2.5.1. Determinação de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH) para determinação da Glutathione	84
6.2.5.2. Catalase	85
6.2.5.3. Superóxido Dismutase	85
6.3. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de diabetes induzida por Aloxano	87
6.3.1 Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de glicose após indução de diabetes pelo Aloxano	87
6.3.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídeos após a indução de Diabetes pelo Aloxano	88
6.3.3 Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de ALT e AST após a indução de Diabetes pelo Aloxano	90
7. DISCUSSÃO	94
8. CONCLUSÃO	104
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105



Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doenças Cardiovasculares e dislipidemia

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a primeira causa de mortalidade global, apresentando-se como patologias de interesse clínico e de saúde pública (PEREIRA, 2004; CHRISTOFARO *et al*, 2011). De acordo com dados epidemiológicos, cerca de 17,3 milhões de pessoas morreram por DCVs em 2008, representando 30% do total de mortes no mundo. Dentre estas mortes, estima-se que 7,3 milhões foram devido a doença cardíaca coronária e 6,2 milhões devido ao acidente vascular encefálico. Países de renda baixa e média, como o Brasil, são ainda mais acometidos, apresentando cerca de 80% das mortes devido às doenças cardiovasculares (CHRISTOFARO *et al*, 2011).

Estima-se que, no ano 2020, as DCVs sejam responsáveis por mais de 20 milhões mortes/ano, sendo que a maior prevalência dos casos ocorrerá a pacientes do sexo masculino. Estes dados epidemiológicos reforçam a necessidade da implantação de medidas imediatas voltadas à diminuição e controle dos fatores de risco (BARBOSA, 2011).

Dentre os fatores de risco já bem descritos e estabelecidos para as doenças cardiovasculares, têm-se as dislipidemias (KOSKINAS *et al*, 2013). O termo pode ser definido como uma anormalidade lipídica caracterizada por um aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), triglicerídeos ou diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) no soro, isoladamente ou associadas (SOUZA *et al*, 2013).

Nesse contexto, sabe-se que a hipercolesterolemia constitui o principal fator de risco para a DAC, uma vez que 96% do material lipídico do ateroma correspondem ao colesterol (KOSKINAS *et al*, 2013). Associado a isso, os níveis séricos de triglicerídeos também constituem fator de risco importante, principalmente se acompanhado de uma elevada taxa de colesterol total (CT), histórico familiar, aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e reduzidas taxas de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (STAUFFER; WEISENFLUH; MORRISON, 2013). Essa última lipoproteína, por sua vez, é responsável pelo transporte reverso do colesterol (SOUZA *et al*, 2013).

A hipertrigliceridemia é um distúrbio comum de lípidos, contudo o seu significado clínico ainda não é totalmente compreendido, pois as lipoproteínas possuem fenótipos heterogêneos e etiologias complexas. Um aumento acentuado dos triglicerídeos plasmáticos eleva o risco de pancreatite, enquanto sua alteração leve ou moderada pode ser mais um fator de risco para doenças cardiovasculares (HIRANO, 2013). O acúmulo de gordura ectópica é frequentemente observado em indivíduos hipertrigliceridêmicos e, várias lesões de órgãos, são desenvolvidas pela lipotoxicidade (FAUST; KOVACS, 2013).

1.2. Lipídios Plasmáticos

O termo lipídio pode ser compreendido como uma classe de compostos solúveis em solventes orgânicos, e pouco solúveis em água. Sua fórmula contém principalmente ligações carbono-hidrogênio não polares (C-H) e tipicamente produzem ácidos graxos e ou alcoóis complexos após hidrólise (BURTIS; ASHWOOD; BRUNS, 2008). Os lipídios, representados pelos fosfolípidos, colesterol, triglicerídeos (TG) e ácidos graxos, são considerados essenciais para o corpo humano, seja por formarem a estrutura básica das membranas celulares (fosfolípidos), seja por serem precursores dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D, assim como constituintes das membranas celulares, atuando na fluidez dessas e na ativação de enzimas (FREITAS *et al*, 2013)

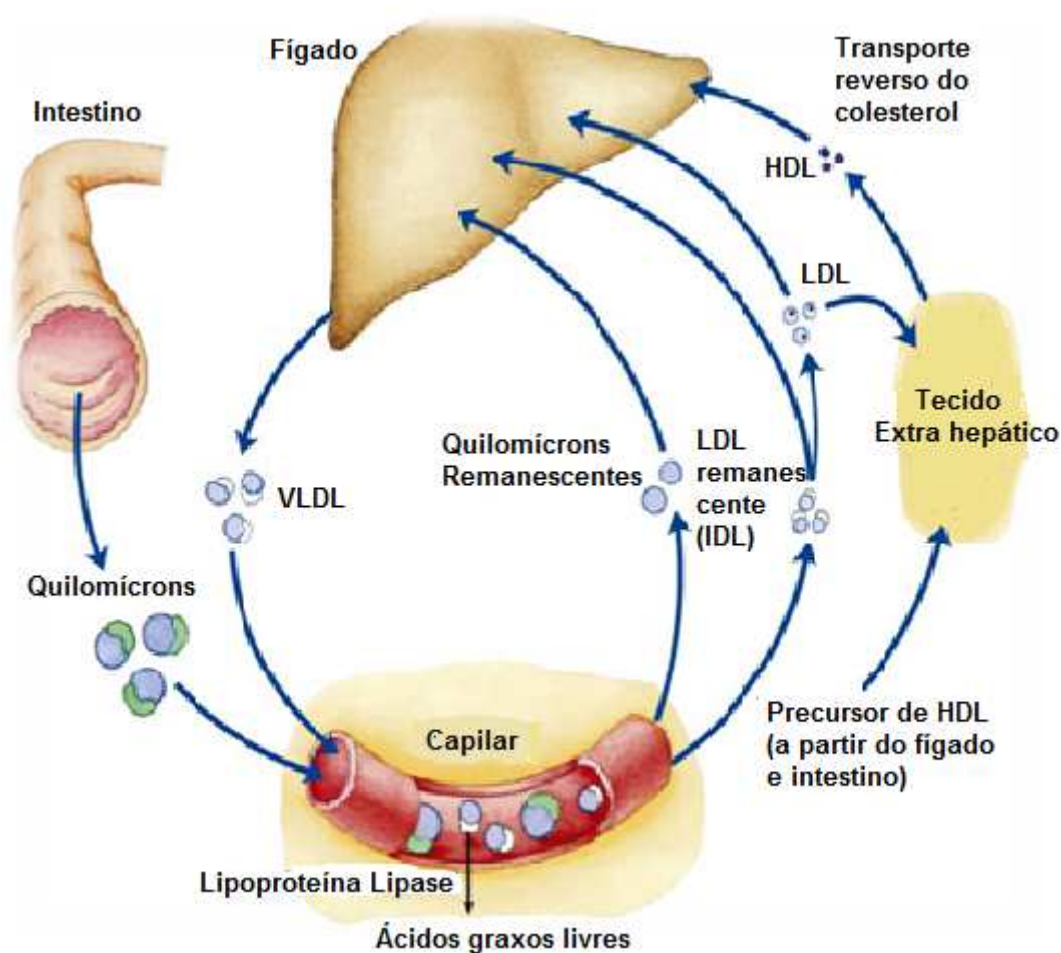
O colesterol é um esteróide com 27 carbonos que apresenta certa polaridade conferida pela hidroxila do seu carbono três. Sua estrutura se baseia, assim como todos os esteróides, no núcleo do ciclopentanoperidrofenantreno (KANANAN *et al.*, 2008). Ele está presente nos tecidos e nas lipoproteínas plasmáticas na forma livre ou combinado com ácidos graxos de cadeia longa, como éster de colesterol. Além disso, é precursor de todos os esteróides do organismo, como corticosteróides, hormônios sexuais, ácidos biliares e vitamina D (REINEHR, AUGUSTO-RUIZ. 2008). Sabe-se que 70% do colesterol circulante é produzido no fígado (via endógena) e que apenas 30% é proveniente da dieta (via exógena) (OLIVEIRA, 2009).

O principal órgão responsável pela síntese do colesterol é o fígado, sendo responsável por produzir quase a totalidade que circula na corrente sanguínea e aquele para ser estocado no tecido hepático sob a forma de ésteres de colesterol

(REPA; MANGELSDORF, 2000; JAKULJ *et. al*, 2013). A homeostase do colesterol no compartimento plasmático e nos tecidos é regulada por processos complexos que envolvem a síntese e secreção de lipoproteínas, além da atividade de receptores celulares específicos para as lipoproteínas, de enzimas lipolíticas e de proteínas de transferência de lipídeos (LOTEMBERG, 2008; DANIELS *et al.*, 2009). (Figura1)

Quanto aos TGs, esses são formados com base em três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importantes do organismo, sendo depositados nos tecidos adiposo e muscular (FREITAS *et al*, 2013).

Figura 1– Metabolismo das lipoproteínas plasmáticas

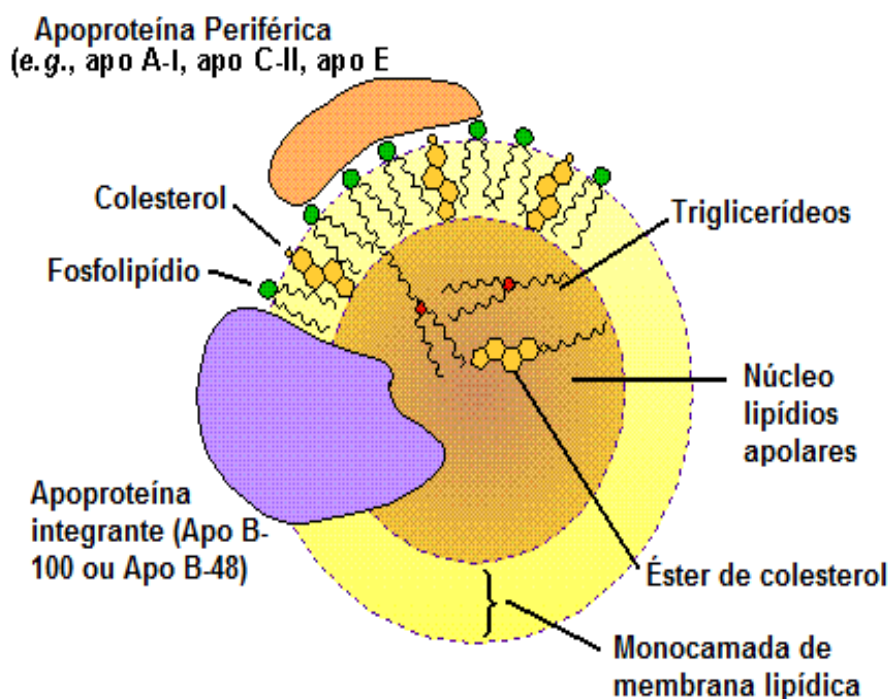


Fonte: Adaptado para o português de Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007.

1.2.1. Metabolismo Lipoprotéico

Para que os lipídeos circulem na corrente sanguínea é necessário um transportador, tendo em vista a natureza aquosa do plasma. As lipoproteínas são micelas responsáveis por transportar várias proteínas e lipídios no sistema vascular (VAZ, 2010), conforme figura 2. A estrutura das lipoproteínas é composta por um núcleo hidrofóbico rico em triglicérides e ésteres de colesterol, envolvido por uma camada hidrofílica de colesterol livre, fosfolipídeos e proteínas chamadas de apolipoproteínas (SILVA, 2011). Estas permitem a interação da lipoproteína com receptores de diferentes tecidos, atuando também como cofatores de enzimas que agem sobre o conteúdo lipídico lipoprotéico, sendo importantes para a homeostase do metabolismo dos lipídeos (OLIVEIRA, 2009).

Figura 2 – Estrutura das Lipoproteínas



Fonte: Adaptado de www.icb.ufmg.br (acesso em 24 nov. 2013)

É importante destacar que existem cinco classes principais de lipoproteínas que diferem em tamanho, forma, densidade e composição, sendo classificadas como: quilomícrons (QM), lipoproteínas de muito baixa densidade

(VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) (VAZ, 2010).

Os QM são lipoproteínas ricas em triacilgliceróis formadas nas células da mucosa intestinal, de acordo com a ingestão de lipídios oriundos da dieta (triacilgliceróis, colesterol e fosfolípidos) e apolipoproteína (apo) B48. Os quilomicrons recém-sintetizados são secretados nos vasos linfáticos e chegam à circulação sanguínea através do ducto torácico. Na circulação, adquirem apoC e apoE, e sofrem a ação da enzima lipase lipoproteica (LPL), responsável por catalisar a hidrólise de triacilgliceróis e promover a liberação de ácidos graxos para os tecidos (VAZ, 2010; SILVA, 2011).

A atividade da LPL é regulada por fatores como os níveis de ácidos graxos não esterificados, apolipoproteínas e hormônios (PAGLIALUNGA et al., 2009). A ação dessa enzima ocasiona uma diminuição do conteúdo de triglicerídeos da VLDL, tornando-a mais densa, passando a ser denominada de IDL. Parte dessas partículas retorna ao fígado, e as que permanecem no sangue, continuam sofrendo a ação da LPL, dando origem as partículas de LDL (SPOSITO et al., 2007; DANIELS et al., 2009; SILVA, 2011).

As LDL são constituídas por reduzida quantidade de triglicerídeos, porém uma porcentagem muito alta de colesterol, estando associado às alterações nas paredes no interior das artérias. A apo B100 constitui 95% das apoproteínas presentes na LDL (KANAAAN et al., 2008), possuindo sítios de reconhecimento para os receptores de LDL encontrados em praticamente todas as células do metabolismo (DANIELS et al., 2009; SILVA, 2011).

A HDL é composta por cerca de 50% de proteínas e concentrações reduzidas de lipídios, cuja principal função é transportar o colesterol dos tecidos e da corrente sanguínea em direção ao fígado, podendo ser convertido em ácidos biliares e posteriormente excretado, sendo esse processo conhecido como transporte reverso. Tal fato explica porque os níveis plasmáticos de HDL são inversamente associados às doenças coronarianas (PITANGA, 2001; DANIELS et al., 2009; SILVA, 2011).

Dentre as enzimas envolvidas no transporte reverso do HDL está a lecitina colesterol acil-transferase (LCAT). Essa enzima é sintetizada no fígado e, ao chegar à circulação, associa-se às lipoproteínas e lipídios livres, catalisando a reação de esterificação do colesterol. O colesterol esterificado é apolar, sendo

internalizado na molécula de HDL. Dessa forma, a ação da LCAT é mais favorável na HDL uma vez que essa lipoproteína é rica em Apo A1, um ótimo cofator para essa enzima. (BORGREVE; VRIES; DULLAART, 2003; DANIELS *et al.*, 2009).

Outras enzimas participam da síntese e esterificação do colesterol intracelular respectivamente, a 3-hidróxi 3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase) que catalisa a fase limitante na biossíntese do colesterol, bem como acil-CoA-colesterol aciltransferase (ACAT), a qual catalisa a transferência de um ácido graxo da coenzima-A para o grupo hidroxila do colesterol, tornando-o ainda mais hidrofóbico. Os ésteres de colesterol são armazenados no fígado ou então transportados inseridos em partículas lipoproteicas para os tecidos extra-hepáticos (NELSON; COX, 2006; SANHUEZA; VALENZUELA; VALENZUELA, 2012).

Quando ocorre um desequilíbrio no metabolismo das lipoproteínas e/ou enzimas descritas, tem-se o desenvolvimento das dislipidemias.

1.2.2. Classificação das dislipidemias

A dislipidemia pode ser conceituada como uma anormalidade lipídica caracterizada por um aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), triglicerídeos ou diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) no soro, isoladamente ou essas alterações associadas (SOUZA, 2013).

De acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publicada em 2013, as dislipidemias podem ser classificadas genotipicamente ou fenotipicamente, por meio de análises bioquímicas. Na classificação genotípica, subdividem-se em monogênicas, causadas por mutações em um só gene, e poligênicas, causadas por associações de múltiplas mutações que isoladamente não seriam de grande repercussão. A classificação fenotípica ou bioquímica considera os valores de CT, LDL-C, TG e HDL-C, compreendendo quatro tipos principais bem definidos conforme tabela 1.

Tabela 1– Classificação Fenotípica ou bioquímica das dislipidemias

TIPO	CARACTERÍSTICA
Hipercolesterolemia isolada	Elevação isolada do LDL-C (≥ 160 mg/dL)
Hipertrigliceridemia isolada	Elevação isolada dos TGs (≥ 150 mg/dL) que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em TG, como VLDL, IDL e quilomícrons. Como observado, a estimativa do volume das lipoproteínas aterogênicas pelo LDL-C torna-se menos precisa à medida que aumentam os níveis plasmáticos de lipoproteínas ricas em TGs. Portanto, nestas situações, o valor do colesterol não HDL pode ser usado como indicador de diagnóstico e meta terapêutica.
Hiperlipidemia mista	Valores aumentados de LDL-C (≥ 160 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL). Nesta situação, o colesterol não HDL também poderá ser usado como indicador e meta terapêutica. Nos casos em que TGs ≥ 400 mg/dl, o cálculo do LDL-C pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se, então, considerar a hiperlipidemia mista quando CT ≥ 200 mg/dL
HDL-C baixo	Redução do HDL-C (homens < 40 mg/ dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação a aumento de LDL-C ou de TG.

Fonte: V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013). (LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TGs: triglicerídeos; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; HDL: lipoproteína de alta densidade; CT: colesterol total).

1.2.3. Tratamento das dislipidemias

O tratamento das dislipidemias compreende desde o controle da dieta, exercícios físicos bem como o uso de drogas redutoras de lipídeos (XIE, *et al.*, 2007; RIDEOUT, *et al.*, 2014).

Dentre as classes de medicamentos disponíveis no mercado capazes de reduzir as hiperlipidemias, os mais utilizados são as estatinas e os fibratos. Existem, ainda, os auxiliares naturais como a niacina e os ácidos graxos provenientes de espécies marinhas (RIDEOUT, *et al.*, 2014). No entanto, apesar de eficientes, esses tratamentos (estatinas e fibratos) são caros e possuem efeitos colaterais proporcionais à dose do medicamento utilizado e período de tratamento, sendo os mais comuns a hiperuricemia, diarreia, náuseas, inflamação muscular e anormalidade da função hepática (GONÇALVES *et al.*, 2006; SUBRAMANIAM *et al.*, 2011).

As estatinas tem seu mecanismo de ação baseado na inibição da enzima 3-hidroxiacetilglutaril-coenzima-A redutase (HMG-CoA redutase), por meio de uma afinidade destes fármacos com o sítio ativo da enzima. Esta inibição é reversível e competitiva com o substrato HMG-CoA (SANTOS, 2013).

Sabe-se que a utilização de doses progressivamente mais elevadas desse tipo de fármaco não parece aumentar significativamente sua capacidade de reduzir a LDL colesterol (LDL-C). Para cada duplicação de dose de estatina, reduz-se apenas 6%, em média, os níveis séricos de LDL-C. A utilização de doses baixas de estatinas confere a esses medicamentos o *status* de apresentar risco de provocar lesão hepática e/ou muscular equivalente a do placebo. Entretanto, doses mais altas aumentam o risco de efeitos adversos (BORGES, 2005). Além da toxicidade, as estatinas podem causar mialgia e miosite, sendo motivo comum para interrupção do tratamento (XAVIER, 2005; BONFIM *et al.*, 2013).

Os fibratos são fármacos derivados do ácido fibríco que agem estimulando os receptores nucleares denominados "receptores alfa ativados de proliferação das peroxissomas" (PPAR- α). Esse estímulo leva ao aumento da produção e ação da lipase lipoproteica, responsável pela hidrólise intravascular dos TG e, também à maior síntese de Apo A1 e, conseqüentemente, de HDL. Esses fármacos são bastante efetivos na redução dos níveis de TG (GREGORI *et al.*, 2013). Dentre os efeitos colaterais mais preocupantes estão a elevação das

aminotransferases (ALT, AST) e da creatinoquinase (CPK), o que ocorre em cerca de 0,1% dos pacientes (XAVIER, 2005).

O ácido nicotínico ou niacina promove elevações nos níveis de colesterol HDL. Este fármaco age ativando seu receptor acoplado a proteína G, chamado GPR109A, amplamente expresso no tecido adiposo e diminuindo a atividade da lipase lipoprotéica, isto reduz a hidrólise dos TG e ácidos graxos livres, produzindo menos partículas de VLDL. Além disso, a niacina inibe a remoção de Apo AI da HDL reduzindo o catabolismo dessa apolipoproteína, sem modificar sua síntese (ALFONSO; ARIZA, 2008).

1.3. Associação do estresse oxidativo, dislipidemias e aterosclerose.

O estresse oxidativo pode ser definido como um conjunto de condições intra e extracelulares que leva a um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) que se acumulam, resultando em um desequilíbrio entre a geração e eliminação de EROs (GORRINI; HARRIS; MAK, 2013). Ele pode ser uma consequência da insuficiência do potencial antioxidante do organismo ou do aumento na formação de espécies oxidantes, resultando em danos oxidativos responsáveis por várias ações deletérias, tais como aumento nos níveis de peroxidação de lipídios de membranas e na carbonilação de proteínas, bem como danos ao DNA intracelular (ARÇARI, 2009; GEORGE; OSHARECHIREN, 2009; GORRINI; HARRIS; MAK, 2013).

A dislipidemia associada ao estresse oxidativo, tem sido relacionado com a fisiopatologia de doenças como cardiopatias e aterosclerose (ARÇARI, 2009). Moléculas de LDL são facilmente oxidadas em moléculas pequenas e densas que possuem efeitos citotóxicos promovendo disfunção endotelial (SANTOS, 2013)

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à lesão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular em resposta a diversos fatores como envelhecimento, toxinas, infecções virais, reações imunológicas, hipertensão arterial, tabagismo, elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, lipoproteínas de densidade baixa e VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa), além de produtos da

lipoperoxidação presentes na dieta e partículas de LDL oxidadas (MATSUURA *et al.*, 2006; GALKINA *et al.*, 2007; DAHECH *et al.*, 2013).

A modificação oxidativa dos lipídeos associados à LDL está diretamente envolvida na iniciação do processo aterosclerótico, uma vez que as alterações resultam da exposição dessa lipoproteína a vários agentes oxidantes, tais como ânions superóxido, peróxido de hidrogênio, enzimas como lipoxigenase e produtos da mieloperoxidase. Essa situação agrava-se com a diminuição dos componentes antioxidantes (RIZZO *et al.*, 2009; MELLO *et al.*, 2011).

O surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL oxidada, caracteriza a disfunção endotelial. Essas moléculas são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a parede arterial (CHOY, 2004; BAMPI, 2007). Os monócitos migram para o espaço subendotelial através da indução por proteínas quimiotáticas, diferenciando-se em macrófagos, que captam as LDL oxidadas. Os macrófagos contendo os lipídeos, conhecidos como células espumosas, são o principal componente das estrias gordurosas, que configuram as lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose (CHOY *et al.*, 2004; BADIMON *et al.*, 2012).

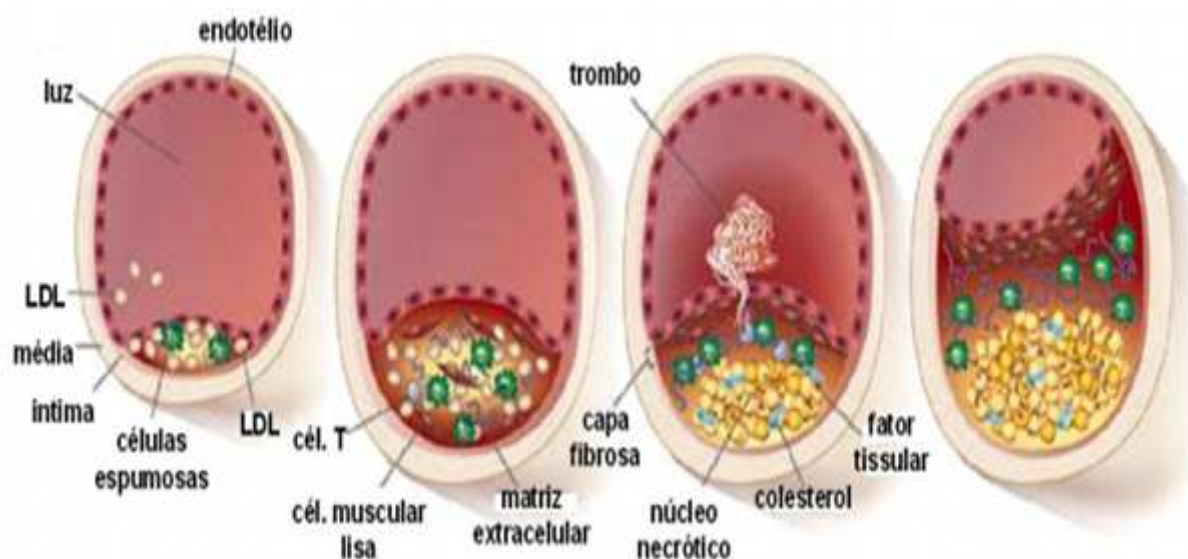
Assim como os monócitos, as células T (outro tipo de leucócito) são recrutados para a lesão aterosclerótica, corroborando com o estado de inflamação crônica (RADER; DAUGHERTY, 2008; GUILHERME, 2012).

Alguns mediadores da inflamação estimulam a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a luz do vaso, produzem não só citocinas e fatores de crescimento, mas também matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica (GUILHERME, 2012).

A placa de ateroma (Figura 3) formada é constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular (que formam a capa fibrosa, rica em colágeno) e núcleo lipídico (rico em colesterol) (RADER; DAUGHERTY, 2008).

Por fim, as células espumosas morrem o que resulta em liberação de fragmentos de células e colesterol cristalino, processo que contribui na formação de um núcleo necrótico no interior da placa promovendo o recrutamento de células inflamatórias para o local (MOTTA, 2013).

Figura 3 – Desenvolvimento e progressão da aterosclerose



Fonte: Carrapeiro (2010).

Para prevenir ou reduzir os efeitos do estresse oxidativo, o organismo tem disponível diversos mecanismos de defesa antioxidante, tais como a presença dos antioxidantes não enzimáticos (β -caroteno, selênio, α -tocoferol, vitamina C, compostos fenólicos etc.) e os antioxidantes enzimáticos formados pela superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (Gpx) e a catalase (Cat) que neutralizam ou reduzem a ação das EROs, antes que estas possam promover efeitos deletérios (CARVALHO, 2012). Além disso, é importante ressaltar que além das enzimas antioxidantes pode-se quantificar o malondialdeído que é um marcador oxidante produto da peroxidação lipídica (WU *et al.*, 2014; RAFIEIAN-KOPAEI *et al.*, 2014) extremamente reativo que pode reagir de forma eventual com o grupo amino das proteínas, fosfolípidos ou ácidos nucleicos, provocando alterações estruturais nos constituintes celulares (MCBRIDE *et al.*, 2008).

Dentre as fontes não enzimática de EROS, a mitocôndria é classificada como uma das mais importantes. Conforme os elétrons são carregados por nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e flavina adenina dinucleotídeo (FADH₂) durante a fosforilação oxidativa, adenosina trifosfato (ATP) e $\cdot\text{O}_2^-$ são gerados. Em condições normais, $\cdot\text{O}_2^-$ é rapidamente dismutado a H_2O_2 pelo manganês superóxido dismutase (Mn-SOD) na mitocôndria e pelo cobre superóxido dismutase (Cu-SOD) no citosol (EVANS *et al.*, 2002). O peróxido de hidrogênio é, então,

convertido a H_2O e O_2 pela glutathione peroxidase, na mitocôndria, ou pela catalase, nos lisossomos. Contrastando tal efeito, H_2O_2 pode também ser convertida ao radical altamente reativo $\cdot OH$ na presença de elementos como o ferro e o cobre. Esses radicais livres em concentrações fisiológicas são parte de vias de sinalização, mas quando produzidos em excesso se tornam patológicos (SALVADOR, 2009).

Com relação às fontes enzimáticas, sabe-se que a SOD corresponde a uma família de enzimas com diferentes grupos prostéticos em sua composição. Nos sistemas eucariontes existem duas formas de SOD. A forma SOD-cobre-zinco (CuZn-SOD) está presente principalmente no citoplasma e nos fluidos extracelulares, enquanto que SOD-manganês (Mn-SOD) está localizada primariamente na mitocôndria. Esta enzima tem papel fundamental na defesa do organismo contra o ataque das EROs, pois atua através da dismutação do radical superóxido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio (O_2) (SALAZAR, 2011).

A GPx, é uma enzima antioxidante dependente de selênio, catalisa a redução do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e de outros peróxidos orgânicos, às custas da conversão da glutathione reduzida (GSH) a glutathione oxidada (GSSG) e água (H_2O) bem como peróxidos orgânicos a álcool. Assim, a GPx desempenha um papel importante na inibição de processos degenerativos como a peroxidação lipídica e na prevenção de danos causados ao DNA pelas espécies reativas (SALAZAR, 2011; VELLOSA *et al.*, 2013).

A Catalase, por sua vez, é uma hemoproteína citoplasmática localizada nos peroxissomos do fígado e rins e em microperoxissomos de outras células. Essa enzima catalisa a redução do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) a água (H_2O) e oxigênio (O_2) (ARÇARI, 2009).

No entanto, estes mecanismos de defesa contra as EROs no organismo humano podem ser insuficientes e os danos causados podem se tornar cumulativos, resultando em estresse oxidativo debilitante. Por isso, torna-se essencial acrescentar à dieta, alimentos antioxidantes que ampliem a sua capacidade de inativar ou reduzir a produção destas espécies instáveis (ARÇARI, 2009).

1.4. Diabetes

O diabetes relaciona-se com a dislipidemia, pois quando a quantidade de carboidratos disponíveis para a célula é baixa ou quando sua metabolização é incompleta, o organismo passa a utilizar os lipídeos como fonte de energia. Os ácidos graxos são mobilizados para a circulação resultando em um aumento dos triglicerídeos e do colesterol séricos de forma secundária. Essa elevação é proporcional à gravidade da diabetes, pois ocorre quando a doença encontra-se descontrolada (PAPI REDDY *et al.*, 2009).

O risco de doença coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica aumenta de duas a quatro vezes em pacientes portadores de diabetes mellitus. Tem sido demonstrado que pacientes que possuem hipertensão, obesidade, tabagismo e/ou dislipidemia associados a diabetes, tem o risco aumentado para o desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares (DCVs) (KIM; BAE; KIM, 2013)

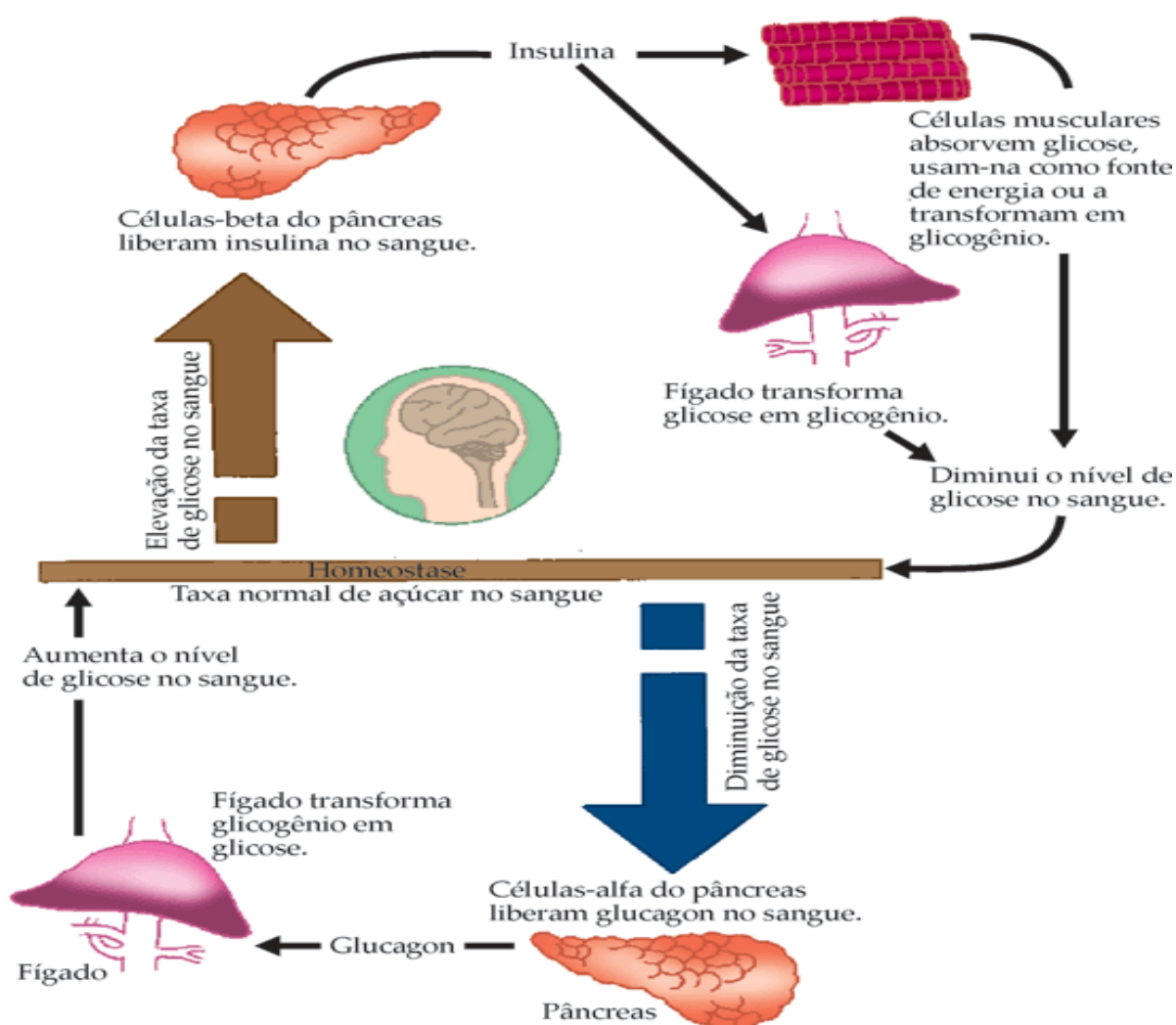
O diabetes atinge mais de 371 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a 8,3% da população mundial e continua a aumentar em todos os países. Em mais de 50% destas pessoas, essa patologia não foi ainda diagnosticada, prosseguindo a sua evolução silenciosa. Até 2010, segundo o CENSO-IBGE- 2010, o número estimado de diabéticos no Brasil era de mais de 12 milhões (SBD, 2012). Em 2012, 4,8 milhões de pessoas faleceram em consequência da diabetes, metade das quais tinham menos de 60 anos. Estima-se que, em 2030, o número de pessoas com diabetes no mundo, atinja os 552 milhões, o que representa um aumento de 49% da população atingida pela doença (FERREIRA, 2013).

Diante disso, observa-se que no Brasil, assim como em muitos outros países, a diabetes está sendo reconhecida como um importante problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento, onde tem ocupado um percentual de 30 a 40% das causas de morbidade entre os adultos (SILVA *et al.*, 2008).

1.4.1. Conceito e classificação de diabetes

O diabetes é um distúrbio endócrino que consiste em um defeito de secreção e/ou ação da insulina produzida pelo pâncreas, interferindo na homeostase da glicose no organismo devido à sua utilização inadequada pelos tecidos ocasionando a hiperglicemia (Figura 4). O pâncreas é responsável pela produção do hormônio insulina e qualquer alteração neste órgão resulta em danos ao organismo (OKOSHI et al., 2007).

Figura 4– Mecanismo de manutenção da homeostase da glicose



Fonte: interna. coceducacao.com.br (acesso em 15 dez. 2013)

De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA) diretriz de 2013, existem quatro classificações para o diabetes, que são denominadas como DM 1 (diabetes melitus tipo 1), DM 2 (diabetes melitus tipo 2), gestacional e secundário a outras patologias. Independente da classificação, a principal característica é a manutenção da glicemia em níveis acima dos valores considerados normais.

O tipo 1 da doença, é responsável por 5 a 10% dos pacientes, geralmente é causado por um processo autoimune e resulta da destruição das células beta do pâncreas, levando a uma deficiência de insulina. Essas pessoas portam uma predisposição genética à regulação autoimune alterada e, assim, moléculas do complexo leucocitário humano HLA (antígenos que desempenham papel na resposta autoimune) apresentam resposta autoimune anormal, levando os aticorpos a atacar os tecidos do próprio organismo (SALLES, 2012). Em pacientes sintomáticos é comum a poliúria, polifagia, polidipsia, perda de peso e alterações visuais. Além disso, os pacientes podem sofrer complicações crônicas como aterosclerose, infarto do miocárdio e, tornam-se mais susceptíveis a infecções, como carbúnculos e furunculose generalizada. A administração de insulina é necessária para evitar o desenvolvimento de cetoacidose, coma e morte (FIGUEIREDO; RABELO, 2009).

O DM2 é um distúrbio comum em que o fator hereditário e a obesidade apresentam maior importância do que no tipo 1, pois é responsável por 90 a 95% dos casos de diabetes. Apesar desses pacientes produzirem insulina normalmente suas células são incapazes de usar esse hormônio secretado pelo pâncreas, fazendo com que seus níveis permaneçam altos no sangue, o que é conhecido como resistência à insulina (VIANA; RODRIGUEZ, 2011). Pode-se observar que a incidência aumenta significativamente como resultado da interação genética e envolvimento de fatores de risco que são determinantes para a doença. Dentre estes fatores de risco pode-se destacar: maior taxa de urbanização, aumento da expectativa de vida, industrialização, consumo exagerado de dietas hipercalóricas e ricas em hidratos de carbono de absorção rápida, mudanças do estilo de vida, inatividade física, obesidade e maior sobrevivência do paciente (MONTEIRO; ROSÁRIO; TORRE, 2007). Os pacientes com DM2 também podem apresentar poliúria, polidipsia e polifagia, além de alterações visuais e feridas de difícil cicatrização nos estágios mais avançados da doença (FIGUEIREDO; RABELO, 2009).

A fisiopatologia do diabetes gestacional é similar ao tipo 2. As pacientes desenvolvem uma deficiência de receptores de insulina e esse fator juntamente com a elevada concentração de hormônio do crescimento determinam um grau de intolerância à glicose com conseqüente hiperglicemia. Esta patologia se instala mais comumente em gestantes que ganham muito peso durante a gravidez e pode acarretar em complicações tanto para a mãe como para o feto (BUCHANAN; XIANG, 2005).

O diabetes secundário a outras patologias é geralmente decorrente de defeito genético nas células beta e nos receptores de insulina, doenças no pâncreas, defeitos hormonais no organismo, entre outros. Essa patologia ocorre em números reduzidos quando comparados aos outros tipos (FIGUEIREDO; RABELO, 2009).

1.4.2. Tratamento do Diabetes

Diante disso, essa doença crônica não transmissível requer adaptações ao estilo de vida e incorporação de práticas terapêuticas que envolvem alterações de padrões alimentares, realização de controle glicêmico, prática de atividades físicas, manutenção da pressão arterial e acompanhamento contínuo da equipe multidisciplinar de saúde (TAVARES *et al.*, 2011), pois quando a doença evolui sem o controle glicêmico ideal pode acarretar em complicações agudas como a perda de peso, cetoacidose diabética, estado hiperosmolar glicêmico, hipoglicemia e acidose láctica (GUIDONI, 2009), assim como complicações tardias onde as mais comuns são a retinopatia, nefropatia e neuropatia (GIACOMINI *et al.*, 2013).

O tratamento do DM1 se dá através da administração de insulina, tendo em vista a incapacidade do pâncreas de produzir tal hormônio. Já o tratamento medicamentoso do DM2, objetiva a normoglicemia reduzindo ou retardando a incidência de complicações. Dentre os medicamentos orais disponíveis estão as biguanidas (metformina); as sulfoniluréias (glibenclamida, glipzida, glicazida e glimepirida); as metiglinidas (repaglinida e nateglinida); as tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona); os inibidores da alfa glicosidase (arabose e miglitol); os agonistas do receptor GLP-1 (exanetida e liraglutida); os inibidores DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina) (SBD, 2012-2013; ADA, 2013).

Entretanto, têm-se verificado a presença de uma série de efeitos adversos nos hipoglicemiantes orais (SY *et al.*, 2005). Além disso, sabe-se que o custo

elevado dos medicamentos contribui para falta de adesão dos pacientes. (SILVA *et al.*, 2013). Tais fatos proporcionam a iniciativa de pesquisas científicas que visem à descoberta de novos ativos oriundos de plantas que sejam eficazes e seguros, na tentativa de se obter um recurso terapêutico isento e/ou com poucos efeitos indesejados aos pacientes portadores dessa doença.

Atualmente, os efeitos hipoglicêmicos de várias plantas têm sido apoiados por resultados de estudos animais ou clínicos. As espécies vegetais: *Allium sativum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Citrullus colocynthis*, *Juglans regia*, *Nigella sativa*, *Olea europaea*, *Punica granatum*, *Salvia officinalis*, *Teucrium polium*, *Trigonella foenum*, *Urtica dioica* e *Arctostaphylos Vaccinium* tem sido eficazes nos estudos experimentais relacionados ao tratamento de condições de hiperglicemia, reduzindo tanto os níveis de glicose como o de lipídeos (GHORBANI *et al.*, 2013).

Diante dos dados epidemiológicos já descritos e as complicações do diabetes, verifica-se a necessidade de estabelecer políticas públicas voltadas para a criação de mecanismos que minimizem tanto o aparecimento quanto o agravamento da doença, com o intuito de reduzir os custos advindos da falta de detecção precoce e das complicações agudas e crônicas relacionadas às dificuldades de controle metabólico dessa patologia (SANTOS *et al.*, 2011).

Neste contexto, muita atenção tem sido direcionada a fitoconstituintes presentes em frutas e vegetais que podem ser úteis na prevenção do risco de diabetes e dislipidemias que podem contribuir para o desenvolvimento e agravamento das doenças cardiovasculares (MELO *et al.*, 2009).

1.5. Produtos Naturais

O Brasil possui a maior biodiversidade do mundo, estimada em cerca de 20% do número total de espécies do planeta (BRANDÃO *et al.*, 2013).

Segundo a OMS, aproximadamente 80% da população utilizam medicamentos à base de produtos naturais no alívio de alguma sintomatologia desagradável. Há uma riqueza muito grande na flora brasileira, estimada em 120 mil espécies, das quais apenas 1% tem sido estudada, do ponto de vista fitoquímico ou farmacológico (FONSECA; PEREIRA, 2013).

O uso de compostos naturais da biodiversidade, bem como o conhecimento etnobotânico é a porta principal para apoiar a conservação dos

recursos naturais para o desenvolvimento de novas drogas nos países em desenvolvimento (NOGUEIRA; CERQUEIRA; SOARES, 2010).

Desta forma, por muito tempo, o uso das plantas medicinais foi o principal recurso terapêutico utilizado para tratar a saúde das pessoas e de suas famílias. Entretanto, com os avanços ocorridos no âmbito das ciências da saúde, novas maneiras de tratar e curar as doenças foram surgindo. Uma delas consiste no uso de medicamentos industrializados, gradativamente introduzidos no cotidiano das pessoas por meio de campanhas publicitárias que prometiam curar as mais diversas doenças (HEISLER *et al.*, 2012).

A química de produtos naturais tem grande importância, pois pode fornecer substâncias com atividade biológica que dificilmente seriam obtidas por síntese química. Além disso, as moléculas obtidas de fontes naturais podem ser levemente modificadas com o intuito de melhorar sua atividade biológica, bem como podem ser utilizadas como protótipo para a obtenção de fármacos com atividades terapêuticas (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

Mesmo com o desenvolvimento dos fármacos sintéticos, as plantas medicinais permaneceram como forma alternativa de tratamento em várias partes do mundo, observando-se nas últimas décadas a valorização do emprego de preparações à base de plantas para fins terapêuticos (BADKE *et al.*, 2012).

Atualmente, muitos fatores têm contribuído para o aumento da utilização das plantas como recurso medicinal, entre eles, o alto custo dos medicamentos industrializados, o difícil acesso da população à assistência médica, bem como a tendência ao uso de produtos de origem natural. Acredita-se, que o cuidado realizado por meio das plantas medicinais seja favorável à saúde humana, desde que o usuário tenha conhecimento prévio de sua finalidade, riscos e benefícios (BADKE *et al.*, 2011).

No Brasil, foi criada a Política Nacional de Práticas Integrativas e complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo instituída pela Portaria do Ministério da Saúde (MS) nº 971, de 03 de maio de 2006. Esta portaria tem como objetivo ampliar as opções terapêuticas aos usuários do SUS, com garantia de acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia, com segurança, eficácia e qualidade, na perspectiva da integralidade da atenção à saúde. Somando-se a isso, o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, instituído em 2007, visa “garantir à população brasileira o acesso

seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional”. Com vistas a atingir o objetivo desse programa, dentre as proposições, destaca-se a de “promover e reconhecer as práticas populares e tradicionais de uso de plantas medicinais, fitoterápicos e remédios caseiros” (BADKE *et al.*, 2011).

Entretanto, é fato, que muitas plantas ainda não possuem sua eficácia terapêutica comprovada, mas o conhecimento tradicional sobre as mesmas já as tornou parte integrante da prática médica popular, sendo utilizadas por até 90% da população economicamente carente do Nordeste para a solução de problemas de saúde (MATOS, 2002; SILVA *et al.*, 2006).

Diante deste cenário, é importante salientar que a implementação de tratamentos alternativos não tem como objetivo substituir medicamentos registrados e comercializados pelos laboratórios, mas sim, atuar como uma opção terapêutica à disposição dos profissionais da saúde (NASCIMENTO, 2003).

Além disso, percebe-se que as plantas continuam a ser uma importante fonte de novas substâncias bioativas, bem como de interesse econômico na prospecção para a descoberta de novas drogas. Tal fato pode ser comprovado pela estimativa de que pelo menos 25% de todos os medicamentos modernos são derivados, direta ou indiretamente, de plantas medicinais (BRANDÃO *et al.*, 2013)

Dentre as plantas, que tem sido alvo de diversos estudos farmacológicos, a canela desponta como detentora de potencial terapêutico.

1.5.1. Canela

A canela é um tempero comum usado por diferentes culturas em todo o mundo por vários séculos. É obtido a partir da casca interna das árvores do gênero *Cinnamomum*, uma planta perene tropical que além de seus usos na culinária, pode ser utilizada como remédio para o trato respiratório e digestivo, além de doenças ginecológicas (RANASINGHE *et al.*, 2013). (Figura 5).

Figura 5 – Gênero *Cinnamomum*, conhecida popularmente como canela.



Fonte Adaptado de bioweb.uwlax.edu (acesso em 17 nov. 2013).

Observa-se que a casca de canela, folhas e raízes diferem significativamente na sua composição química. No entanto, através de uma análise por cromatografia gasosa, pode-se destacar a presença de constituintes químicos como o cinamaldeído, eugenol, cânfora, ácido cinâmico, cinamato de metila, dentre outros (PARANAGAMA *et al*, 2001).

Em países como a Coreia do Sul, China e Rússia, a canela é uma das ervas populares tradicionais utilizadas na terapia para diabetes mellitus. Suas substâncias biologicamente ativas demonstraram propriedades insulínicomiméticas. Seus extratos aquosos têm mostrado potencializar a atividade da insulina 20 vezes mais do que qualquer outro composto testado em diluições comparáveis (ALLEN *et al.*, 2013).

Sabe-se, também, que o extrato da canela demonstrou efeitos benéficos tanto *in vitro* (em cultura de células hepáticas) como *in vivo* sobre o metabolismo da glicose (CHENG *et al*, 2012). *In vitro* ele atuou reduzindo a glicose intestinal pós-prandial, bem como a sua absorção, através da inibição da atividade de enzimas envolvidas no metabolismo dos carboidratos. Pode-se observar, ainda, que a canela pode estimular a captação de glicose celular por translocação do receptor de membrana GLUT- 4, além participar do processo do metabolismo do glicogênio, inibir a gliconeogênese e estimular a liberação de insulina através da potencialização da atividade do receptor (ANAND *et al.*,2010).

Os efeitos benéficos da canela *in vivo* incluem a atenuação da perda de peso associada com a diabetes, a redução da glicemia de jejum, redução do LDL e

aumento do colesterol HDL, aumento dos níveis de insulina em circulação, além de demonstrar efeitos benéficos também contra neuropatia e nefropatia diabética (RANASINGHE *et al.*, 2013). Com relação ao metabolismo dos lipídios, a canela apresentou efeito na redução do colesterol total, LDL e dos triglicéridos, além de aumentar os níveis de HDL (JAVED *et al.*, 2012). Além dessas atividades a canela também possui ação antimicrobiana, antiparasitária, antifúngica e antioxidante (RANASINGHE *et al.*, 2013).

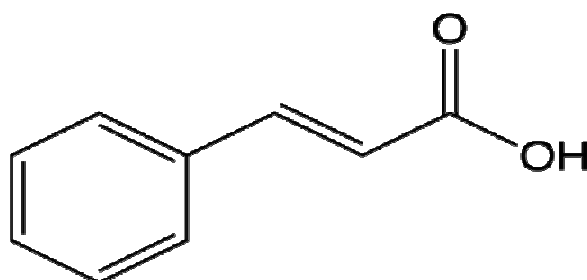
Uma vez que a canela possui muitos constituintes, ela se tornou um produto natural de interesse, pois pode ser fonte potencial de moléculas para produção de novos fármacos no tratamento de patologias de grande preocupação para saúde pública como o diabetes e as dislipidemias.

Dentre os componentes presentes na canela, destacam-se o ácido cinâmico e o cinamato de metila.

1.5.1.1 Ácido Cinâmico

O ácido cinâmico, também denominado ácido 3-fenil-2-propenóico (figura 6), consiste em um ácido graxo aromático de ocorrência natural, originado de plantas superiores, encontrado em óleos de canela e folhas de coca. A estrutura de sua molécula é normalmente encontrada na forma *trans*. Esse composto pertence ao grupo das auxinas, hormônios vegetais responsáveis por regular o crescimento e a diferenciação celular, e alguns de seus derivados desempenham um importante papel na defesa da planta contra o ataque de microrganismos e insetos (NIERO, 2010).

Figura 6 – Estrutura química do ácido cinâmico



Fonte: SHARMA, 2011

O ácido cinâmico e seus derivados têm sido relacionados com a sua eficaz capacidade antioxidante (SHARMA, 2011). Estes compostos são de interesse crescente, uma vez que são antioxidantes potentes e atuam reduzindo a lipoproteína de baixa densidade (LDL). Assim sendo, o aumento do consumo de compostos que o contenham, tem sido relacionado com uma diminuição do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de certos tipos de cânceres (AUGER *et al.*, 2004). Relata-se, também, que o ácido cinâmico é eficaz como agente terapêutico antimicrobiano e antifúngico (NIERO, 2010).

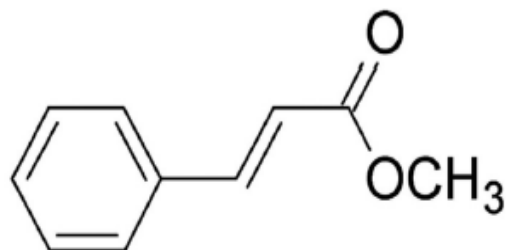
Sabe-se, também, que o ácido cinâmico exerce efeito antiproliferativo, resultando em inibição do crescimento tumoral, no entanto, seus mecanismos ainda não foram completamente estabelecidos (NIERO, 2010). Além disso, pode-se destacar que o ácido cinâmico e seus derivados possuem outras propriedades farmacológicas, incluindo hepatoproteção, atividade contra a malária e atividades antitirosinase (ADISAKWATTANA; MOONSAN; YIBCHOK-ANUN, 2008).

Outra importante propriedade do ácido cinâmico é a capacidade de aumentar a absorção e a síntese do glicogênio nos hepatócitos, afetando a atividade de enzimas hepáticas (glicoquinase e hexoquinase - catalisam a reação de conversão da glicose em glicose-6-fosfato) responsáveis pela regulação da glicose, resultando na melhoria da utilização da glicose em pacientes com diabetes. Além disso, encontra-se descrito na literatura, que os compostos fenólicos que possuem estruturas semelhantes ao ácido cinâmico, reduzem a absorção da glicose no intestino delgado através da inibição da atividade da R-glicosidase (JUNG *et al.*, 2007).

1.5.1.2. Cinamato de Metila

Outra substância extraída da canela é o cinamato de metila (CM) , um éster estruturalmente semelhante ao ácido cinâmico como observado na (figura 7) (FAHELBUM; SYBIL., 1977, PARANAGAMA *et al.*, 2002).

Figura 7– Estrutura química do cinamato de metila



Fonte: SHARMA, 2011.

O cinamato de metila é uma substância usada na indústria podendo ser encontrado em fragrâncias de cosméticos decorativos, perfumes finos, xampus, sabonetes e outros produtos de higiene pessoal (BHATIA *et al.*, 2007).

Associado a isso, o CM é aplicado nas plantas pós colheita com função antioxidante devido a eliminação de radicais livres, atuando também sobre microorganismos como bactérias e fungos (PRAKASH *et al.*, 2011).

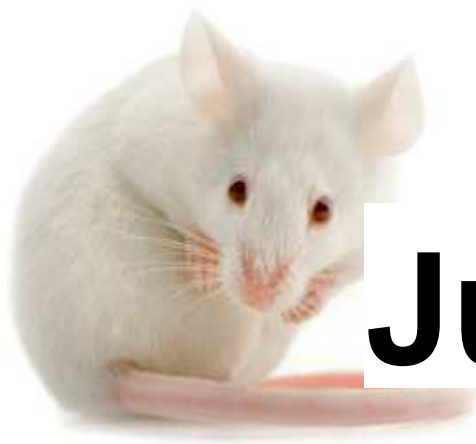
Somado as atividades acima e corroborando com a atividade hipoglicêmica do ácido cinâmico, estudos comprovaram que o cinamato de metila, pode atuar de forma eficaz como agentes secretores de insulina tanto *in vivo* como *in vitro* (SHARMA, 2011).

Sabe-se também que o cinamato de metila, possui efeito antimicrobiano e também inibe a síntese de lipídios e a adipogênese por atenuar fatores de transcrição adipogênicos (CHEN *et al.*, 2012).

Observa-se que ácido cinâmico e cinamato de metila possuem semelhança estrutural, entretanto suas diferenças podem modificar seus efeitos biológicos (CARVALHO *et al.*, 2003). Além disso, tem sido reportado que o grupo metil contribui significativamente para lipossolubilidade de um composto (ALMEIDA, 2009). Estudos das relações entre a estrutura química e a atividade biológica, ou entre a estrutura química e algum tipo de propriedade físico-química, são de grande importância na química e bioquímica modernas, tendo como objetivo racionalizar a procura por compostos com propriedades desejadas (ARROIO, HONÓRIO, SILVA, 2010).

Uma vez que a correlação entre estrutura/propriedade e atividade é encontrada, um grande número de compostos pode ser facilmente examinado com o objetivo de selecionar estruturas com as propriedades desejadas. Desta forma, é possível selecionar os compostos mais promissores para síntese e testes em laboratórios (ARROIO, HONÓRIO, SILVA, 2010).

Desse modo, a investigação do potencial terapêutico do ácido cinâmico e do cinamato de metila, ambos derivados da canela e com semelhança estrutural, pode apresentar-se como uma opção farmacológica eficiente no tratamento de patologias como a dislipidemia e o diabetes que constituem problemas de saúde pública crescente.



Justificativa

2. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista as limitações das opções terapêuticas disponíveis atualmente no mercado, devido ao elevado custo e a presença de efeitos indesejáveis após um longo período de uso, faz-se necessário a pesquisa de novos agentes que tratem ou auxiliem na redução dos níveis glicêmicos e lipídicos. Diante disso, justificam-se as pesquisas com novas moléculas a fim de encontrar terapias alternativas para essas patologias.

Assim, a descoberta de uma substância de origem natural como alternativa terapêutica para o tratamento de doenças como diabetes e dislipidemias, contribuirá para a melhoria da qualidade de vida, uma vez que a utilização de terapias alternativas já é uma prática entre boa parte da população.

Como opção para tais problemas, espécies do gênero *Cinnamomum* conhecida popularmente como canela tem sido alvo de estudos para tratamento de patologias como o diabetes. A partir dessa espécie podemos isolar dois compostos o ácido cinâmico (AC) e o cinamato de metila (CM), um éster estruturalmente semelhante ao ácido carboxílico citado, diferenciando-se desse devido o grupo metila.

Devido a presença do grupamento metil no cinamato de metila, espera-se uma melhor atividade dessa molécula em comparação ao ácido cinâmico, visto que quimicamente esse radical tem como propriedade o aumento da lipossolubilidade.

Essa lipofilicidade é uma propriedade físico-química importante, pois além de afetar no transporte de drogas, pode também interagir com o receptor, sendo um fator importante para definir a farmacocinética e farmacodinâmica do composto (RUTKOWSKA; PAJIK; JÓŹWIAK, 2013).

Somado ao fato relatado, estudos anteriores comprovam uma atividade antioxidante do AC, além de participar do metabolismo da glicose. Com relação ao CM não existem muitos estudos que relatem suas atividades, no entanto um experimento *in vivo* com células nos revela que ele possui uma atividade inibidora da síntese de lipídios e a adipogênese.

Tendo em vista o potencial terapêutico dessas substâncias, foram utilizados modelos experimentais que comprovassem a atividade hipolipemiante e hipoglicemiante dessas moléculas, afim de contribuir para descoberta de novas

drogas que possam atuar na dislipidemia e no diabetes, patologias de grande relevância para saúde mundial.



Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar os possíveis efeitos hipolipidêmico e hipoglicêmico bem como o potencial antioxidante do ácido cinâmico e do cinamato de metila em protocolos experimentais de dislipidemia e diabetes induzidas farmacologicamente.

3.2 Objetivos específicos

- Verificar o efeito do ácido cinâmico e do cinamato de metila sobre o metabolismo lipoproteico e glicêmico de camundongos através de modelo experimental de indução de dislipidemia com Triton WR-1339[®];
- Verificar o efeito do ácido cinâmico e do cinamato de metila sobre o metabolismo lipoproteico e glicêmico de camundongos através de modelo experimental de indução de dislipidemia com Poloxamer P407;
- Investigar o efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a função hepática dos camundongos no modelo experimental de indução de dislipidemia com Triton WR-1339[®] e Poloxamer-407;
- Avaliar a atividade do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre o estresse oxidativo nos modelos experimentais de dislipidemia induzida por Triton WR-1339[®] e Poloxamer P407;
- Estudar a ação hipoglicêmica do ácido cinâmico e do cinamato de metila em animais com diabetes induzida por aloxano;
- Verificar o efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a função hepática dos camundongos no modelo experimental de diabetes induzida por aloxano.



Materiais

E

Métodos

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Obtenção do ácido cinâmico e cinamato de metila

O ácido cinâmico e cinamato de metila foram adquiridos comercialmente através da Sigma-Aldrich[®].

4.2. Drogas, reagentes e equipamentos utilizados

As drogas, reagentes e equipamentos utilizados ao longo da execução do presente trabalho encontram-se listados logo abaixo com seu respectivo fabricante/marca.

Drogas e Reagentes

- Ácido ditio bis-2-nitrobenzóico (DTNB) Sigma, USA
- Ácido perclórico Cinética, Brasil
- Ácido tiobarbitúrico Sigma, USA
- Ácido tricloroacético Sigma, USA
- Álcool etílico absoluto 96% Sigma, USA
- Aloxano Sigma Aldrich[®], EUA
- Cloreto de potássio Vetec, Brasil
- Fenofirato EMS[®], Brasil
- Formol - Vetec[®], Brasil
- Heparina sódica - Cristália[®], Brasil
- Kits de diagnóstico (colesterol total, triglicerídeos, glicose, Aspartato Aminotransferase, Alanina Aminotransferase, Labtest[®] Brasil
- L- metionina Vetec, Brasil
- Metformina Medley[®], Brasil
- Nitroblue-tetrazolium (NBT) Sigma, USA
- Peróxido de hidrogênio Dinâmica, Brasil
- Poloxamer 407 (Pluronic[®] -127) - BASF[®], EUA
- Polissorbato 80 (Tween 80) - Sigma Aldrich[®], EUA

- Triton WR-1339 (tyloxapol[®]) - Sigma Aldrich[®], EUA
- 1,1,3,3- tetrametoxipropano Sigma, USA

Equipamentos

- Analisador semi-automático Labquest, Brasil
- Balança para animais (mod. MF-6) Filizola, Brasil
- Balança analítica (mod. AX-200) Shimadzu, Japão
- Banho-maria Quimis, Brasil
- Banho-maria (mod. BM-1102) Fanem, Brasil 32
- Centrífuga refrigerada (mod. CT 5500 DR) Cientec, Brasil
- Centrífuga refrigerada (mod. Z 216MK) Hermle, Germany
- Espectrofotômetro (mod. DU 720) Beckman Coulter, USA
- Homogeneizador (mod. MA 102) Marconi, Brasil
- Pipetas automáticas Jencons Scientific Inc., USA

4.3. Animais e Comissão de Ética

Para a execução dos protocolos experimentais de dislipidemia e diabetes foram utilizados camundongos swiss (25-35g), albinos e machos oriundos do biotério central da Universidade Federal do Ceará. Esses animais permaneceram acondicionados em gaiolas apropriadas e foram mantidos sob temperatura média de $22^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$, em ciclo claro/escuro de 12/12 horas, recebendo ração padrão e água à vontade. Antes do início dos protocolos experimentais os animais foram aclimatizados no laboratório durante sete dias.

É importante ressaltar que todos os protocolos experimentais adotados atenderam os preceitos éticos nacionais e internacionais referentes à pesquisa com animais, bem como o referido projeto foi submetido a Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da Universidade Federal do Ceará e aprovado com número de protocolo 62/13.

4.4. Protocolos experimentais

4.4.1. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de dislipidemia induzida por Triton WR-1339[®]

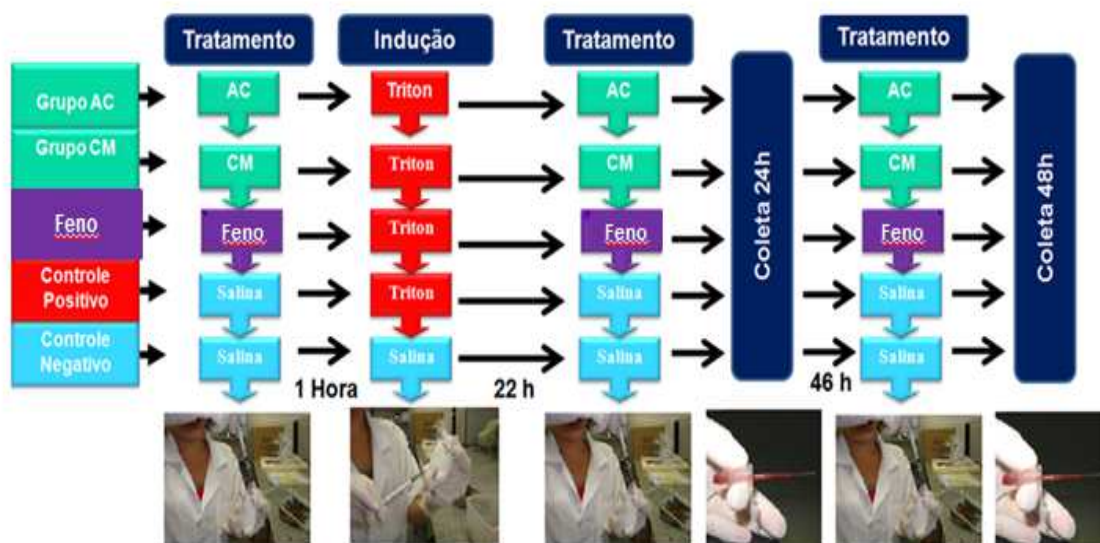
Para o estudo da dislipidemia induzida por Triton WR-1339[®], os camundongos foram divididos em 5 grupos experimentais (n=08): controle negativo, controle positivo (hiperlipidêmico), fenofibrato[®] (fármaco referência 200mg/kg), ácido cinâmico (20mg/Kg) e cinamato de metila (20mg/Kg). A dislipidemia foi induzida em todos os grupos por uma única administração intraperitoneal (i.p.) de Triton WR-1339 na dose de 400mg/kg (HALL *et.al.*, 2000), exceto no grupo controle negativo. Os grupos controle negativo (CN), controle positivo (CP), fenofibrato (FENO), ácido cinâmico (AC) e cinamato de metila (CM) foram tratados via oral 1h antes, 22h e 46h depois da administração intraperitoneal de Triton com salina, salina, fenofibrato 200 mg/kg, ácido cinâmico 20 mg/kg e cinamato de metila 20 mg/Kg, respectivamente.

Após 24h e 48h da injeção i.p. de triton, realizou-se coleta pelo plexo orbital de todos os animais com jejum alimentar prévio de 6 a 8h. O sangue foi coletado em microtubos do tipo Eppendorf[®] contendo anticoagulante (heparina sódica 5.000UI/mL) previamente diluído na proporção 1:10. (Figura 8)

O sangue foi centrifugado a 3500rpm por 15min, obtendo-se ao final o plasma a ser utilizado para as análises dos parâmetros laboratoriais bioquímicos colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), glicose (GLI), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Todas essas dosagens foram realizadas utilizando-se kits comerciais específicos.

Após a coleta de sangue, os animais foram sacrificados e o fígado coletado para determinação da catalase, glutathiona, malondialdeído e superóxido dismutase.

Figura 8 – Delineamento do protocolo experimental de dislipidemia induzida por Triton WR-1339



Fonte: Elaborada pela autora. (FENO: fenofibrato; AC: ácido cinâmico; CM: cinamato de metila)

4.4.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)

Para avaliar a dislipidemia induzida por Poloxamer- 407[®] (P-407), os camundongos foram divididos em 5 grupos experimentais (n=08): controle negativo, controle positivo (hiperlipidêmico), fenofibrato[®] (fármaco referência 200mg/kg), ácido cinâmico (20mg/Kg) e cinamato de metila (20mg/Kg).

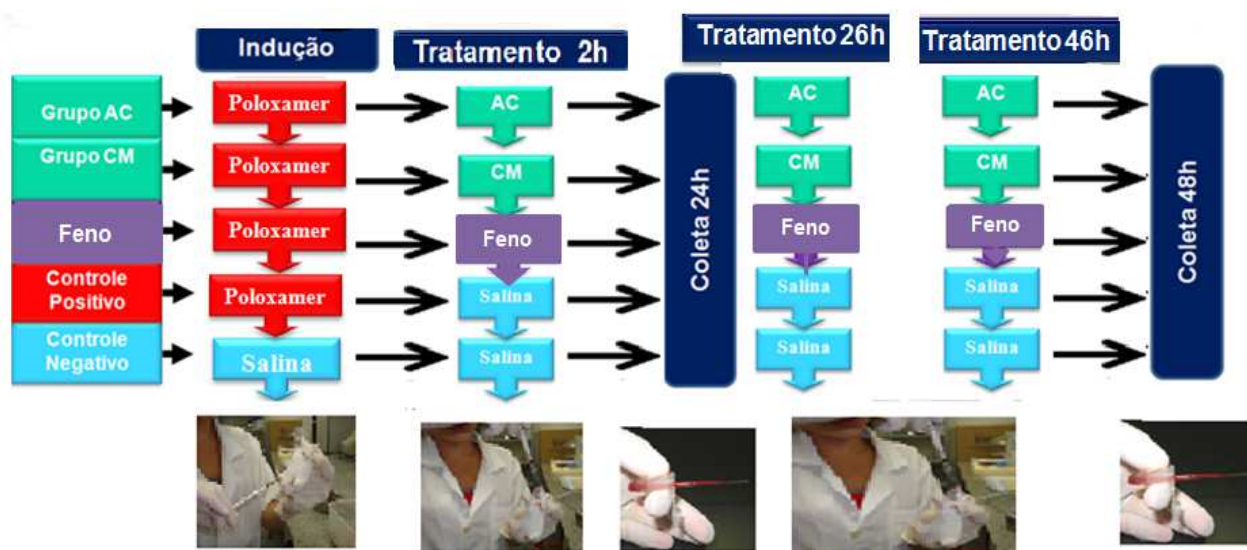
A hiperlipidemia foi induzida em todos os grupos mediante única injeção intraperitoneal (i.p.) de poloxamer-407[®] (KIM *et.al.*, 2008) na dose de 400 mg/kg, exceto no grupo controle negativo. Os grupos controle negativo e positivo (salina, v.o.), fenofibrato (fármaco referência 200mg/kg, v.o.), ácido cinâmico e cinamato de metila na concentração de 20mg/Kg foram tratados três vezes, sendo 2h, 26h e 46h após a administração intraperitoneal de poloxamer-407[®] (Figura 9)

Após 24h e 48h da administração i.p. de P-407, os animais foram anestesiados para realização de uma coleta de sangue pelo plexo orbital com jejum alimentar prévio de 6 a 8h. O sangue foi coletado em microtubos do tipo Eppendorf[®] contendo de anticoagulante (heparina sódica 5.000UI/mL) diluído na proporção 1:10.

O plasma obtido foi refrigerado a -20°C e utilizado para a determinação dos parâmetros bioquímicos colesterol total, triglicerídeos, glicose, ALT e AST.

Após a coleta de sangue, os animais foram sacrificados e o fígado coletado para determinação da catalase, glutathiona, malondialdeído e superóxido dismutase.

Figura 9 – Delineamento do protocolo experimental de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407[®] (P-407)



Fonte: Elaborada pela autora. (FENO: fenofibrato; AC: ácido cinâmico; CM: cinamato de metila)

4.4.3. Avaliação da atividade antioxidante do ácido cinâmico e cinamato de metila após a realização dos modelos de dislipidemia induzida por Triton WR 1339[®] e Poloxamer-407

Parte do tecido hepático coletado foi utilizado para avaliar o efeito do ácido cinâmico e do cinamato de metila sobre o estresse oxidativo através da determinação dos níveis de glutathiona, malondialdeído, catalase e superóxido dismutase nos protocolos experimentais de dislipidemia induzida por Triton e Poloxamer.

4.4.3.1 Determinação de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH) para determinação da Glutathiona

Para avaliar uma possível ação antioxidante do AC e CM, foi realizada a análise da concentração dos grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH) (SEDLAK;

LINDSAY, 1968), onde o tecido hepático foi homogeneizado com EDTA 0,02M gelado, para preparação do homogenato a 10%. Em seguida, foi adicionado a uma alíquota de 4 mL do homogenato, 3,2 mL de água destilada e 0,8 mL de ácido tricloroacético 50% e então as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 15 min. Um volume de 2 mL foi então retirado do sobrenadante e adicionado 4 mL de tampão Tris 0,4 M, pH 8,9 e 100 µL de DTNB 0,01 M. A absorvância foi medida dentro de 5 min a 412 nm. A concentração de NP-SH foi calculada através de uma curva padrão de glutathiona reduzida (GSH) e os resultados expressos em µg de NP-SH/g de tecido.

4.4.3.2. Malondialdeído

A peroxidação lipídica do fígado dos camundongos, por sua vez, foi determinada por estimação do malondialdeído (MDA) usando o teste do ácido tiobarbitúrico (AGAR *et al.*, 1999). O tecido hepático foi homogeneizado em tampão KCl 10% (pH 7,4) para preparação do homogenato a 10%. 250 µL do homogenato foi incubado em banho maria a 37°C por 60 min. Após a incubação, foi adicionado 400 µL de ácido perclórico 35% e as amostras foram centrifugadas a 14000 rpm por 10 min. A 600 µL do sobrenadante foi adicionados 200 µL de ácido tiobarbitúrico 1,2%. A mistura foi levada a banho maria a 95-100°C por 30 min. Em seguida, a solução foi retirada e colocada à temperatura ambiente. A leitura da absorvância foi realizada a 532 nm. A curva padrão foi obtida usando 1,1,3,3-tetrametoxipropano. Os resultados foram expressos como nanomoles de MDA por grama de tecido (nmol/g tecido).

4.4.3.3. Catalase

A atividade da catalase (CAT) foi medida de acordo com o método descrito por Aebi (1994), onde em 20µL do homogenato hepático foram colocados em 5% em tampão fosfato (50mM, pH 7), seguido da adição de 2 mL de tampão fosfato de potássio (50mM, pH 7) contendo H₂O₂ 10mM. A atividade da catalase foi definida como a quantidade da enzima requerida para decompor 1nmol de H₂O₂ por minuto, a 25 °C e pH 7. A absorvância foi lida em espectrofotômetro a 230nm. Os

resultados foram expressos como milimols por minuto por grama de tecido (mmol/min/g tecido).

4.4.3.4. Superóxido Dismutase

A atividade da superóxido dismutase (SOD) no fígado foi determinada como descrito por Beauchamp e Fridovich, 1971. Os fígados foram homogeneizados em tampão fosfato de potássio 50 mM (pH 7.8) para obtenção de um homogenato a 10% e centrifugados a 3600 rpm por 10 minutos a 4°C. O sobrenadante foi retirado e centrifugado novamente (20 min, 12000rpm, 4°C). Em uma câmara escura, foram misturados 1mL do meio de reação (tampão fosfato de potássio 50mM, 100nM EDTA e L-metionina 13mM pH 7,8), 10 µL da amostra (sobrenadante), 150µL do NBT 750 µM e 300 µL de riboflavina 2µM. Os tubos contendo a solução obtida foram expostos a lâmpada fluorescente (15W) por 15minutos. A absorbância foi medida a 560 nm. Os resultados foram expressos em unidades da enzima, que é a quantidade de SOD necessária para inibir a taxa de redução do NBT em 50%.

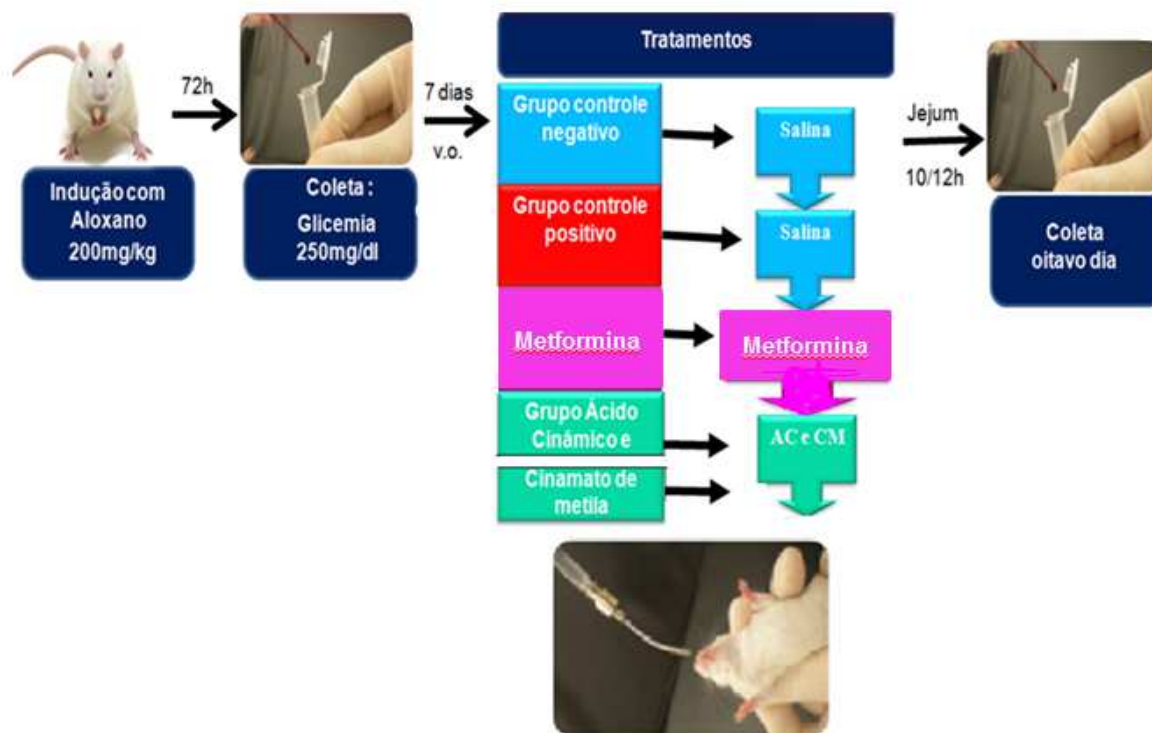
4.4.4. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de diabetes induzida por aloxano

Camundongos, em jejum de sólidos por 18h, receberam uma injeção intraperitoneal de aloxano (200mg/kg) e, após 72h, foi avaliado os níveis glicêmicos dos animais. Os animais que apresentaram uma glicemia maior que 250mg/dL (Qi *et al.*, 2008) foram considerados diabéticos. Posteriormente, os animais diabéticos foram divididos em grupos (n=08) e tratados com salina, metformina (50mg/kg), ácido cinâmico ou cinamato de metila na concentração de 20 mg/Kg, por via oral. O tratamento foi realizado por um período de 7 dias e, no dia seguinte, os animais foram submetidos a um jejum alimentar de 10-12h para realização de coleta sanguínea (figura 10). O sangue foi coletado em microtubos do tipo Eppendorf® contendo anticoagulante (heparina sódica 5.000UI/mL) previamente diluído na proporção 1:10.

Após a coleta, o sangue foi centrifugado a 3500rpm por 15min, obtendo ao final o plasma a ser utilizado para as análises dos parâmetros laboratoriais

bioquímicos de glicose, colesterol total, triglicerídeos, ALT e AST, utilizando kits específicos.

Figura 10 – Esquema do protocolo de Diabetes induzida por Alozano



Fonte: Elaborada pela autora. (AC: ácido cinâmico; CM: cinamato de metila)

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados na forma de média \pm erro padrão médio (E.P.M.). As diferenças entre os grupos foram comparadas utilizando-Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Newman-Keuls, utilizando-se como critério $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 5.



Resultados

6. RESULTADOS

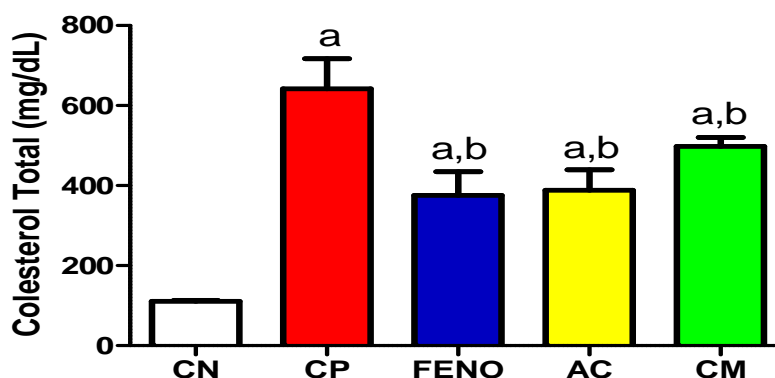
6.1. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de dislipidemia induzida por Triton WR-1339®

6.1.1. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de colesterol total após indução da dislipidemia pelo Triton WR-1339

A administração intraperitoneal do Triton WR-1339® foi capaz de aumentar os níveis plasmáticos do colesterol total. Nas 24h, observou-se um aumento do CT ($642,00 \pm 210,60$ mg/dL vs. $111 \pm 8,08$ mg/dL) havendo uma hipercolesterolemia de 478,37%. Nas 48h, o CT permaneceu elevado ($405,00 \pm 187,00$ mg/dL vs. $115,00 \pm 10,67$ mg/dL), equivalente a uma elevação de 252,17% (figura 11, 12 e tabela 2).

Após 24h, o ácido cinâmico ($642,50 \pm 210,60$ vs $388,6 \pm 134,3$ mg/dL), o cinamato de metila ($642,50 \pm 210,60$ vs $498,6 \pm 56,69$ mg/dL) e o fenofibrato ($642,50 \pm 210,60$ vs $375,7 \pm 156,4$ mg/dL) reduziram significativamente os níveis de colesterol total em 41,52%, 39,51% e 22,39% respectivamente. (figura 11)

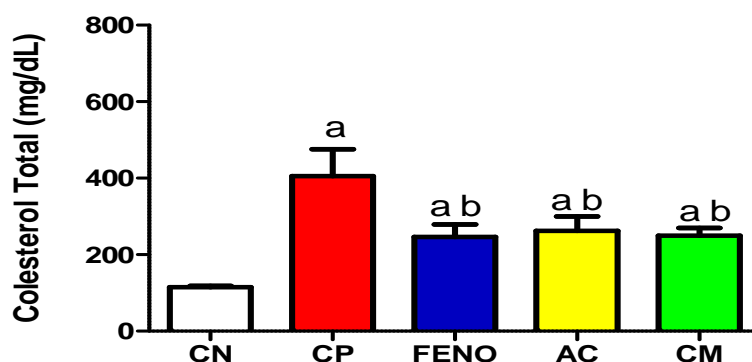
Figura 11 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de colesterol total de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 20mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Nas 48h, o grupo AC reduziu significativamente o colesterol em 35,43% ($405,00 \pm 187,0$ vs $261,50 \pm 38,45$ mg/dL), assim como o CM ($405,00 \pm 187,0$ vs $240,5 \pm 63,27$ mg/dL) 38,39% e o fenofibrato 39,16% ($405,00 \pm 187,0$ vs $246,4 \pm 85,13$ mg/dL) em relação ao controle positivo (Figura12).

Figura 12 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de colesterol total de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Tabela 2 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de colesterol após 24 e 48 horas da indução da dislipidemia pelo Triton-WR 1339®.

Grupos	Dose (mg/kg)	Colesterol Total (mg/dL)	
		24h	48h
Controle negativo	-	$111,00 \pm 8,08$	$115,00 \pm 10,67$
Controle positivo	-	$642,50 \pm 210,00^a$	$405,00 \pm 187,00^a$
Fenofibrato	200	$375,70 \pm 156,40^{a,b}$	$246,40 \pm 85,13^{a,b}$
Ácido Cinâmico	20	$388,60 \pm 134,30^{a,b}$	$261,00 \pm 38,45^{a,b}$
Cinamato de Metila	20	$498,60 \pm 56,69^{a,b}$	$240,50 \pm 63,27^{a,b}$

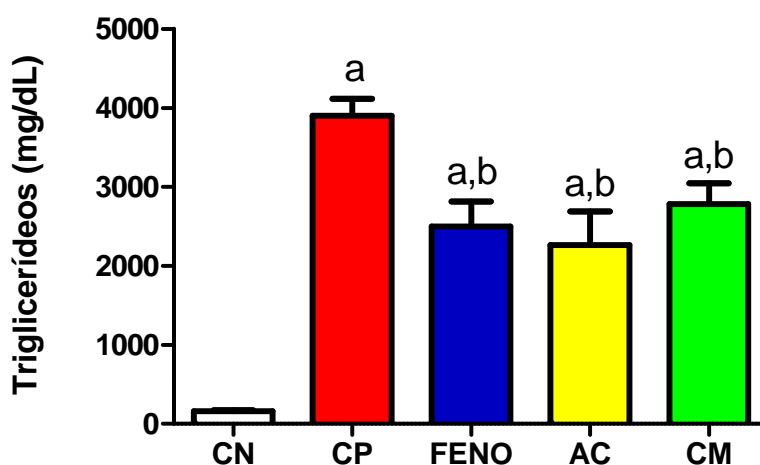
Fonte: Elaborada pela autora (a: $p < 0,05$ em relação ao Controle Negativo; b: $p < 0,05$ em relação ao Controle Positivo).

6.1.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de triglicerídeos após a indução da dislipidemia pelo Triton WR-1339®

A injeção intraperitoneal de triton na dose de 400mg/kg foi capaz de elevar os níveis plasmáticos de triglicerídeos. Nas 24h, observou-se um aumento dos TG (3900 ± 646 mg/dL vs. $162 \pm 37,52$ mg/dL) havendo uma hipertrigliceridemia de 2307,4%.

Verificou-se que os grupos FENO (3900 ± 646 mg/dL vs $2498 \pm 901,80$ mg/dL), AC (3900 ± 646 mg/dL vs 2260 ± 1201 mg/dL) e CM (3900 ± 646 mg/dL vs $2781 \pm 744,10$ mg/dL) reduziram esse parâmetro de forma semelhante. (figura 13 e tabela 3), sendo essa redução em termos percentuais de 35,94%, 42,05% e 28,69% respectivamente.

Figura 13 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de triglicerídeos de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®

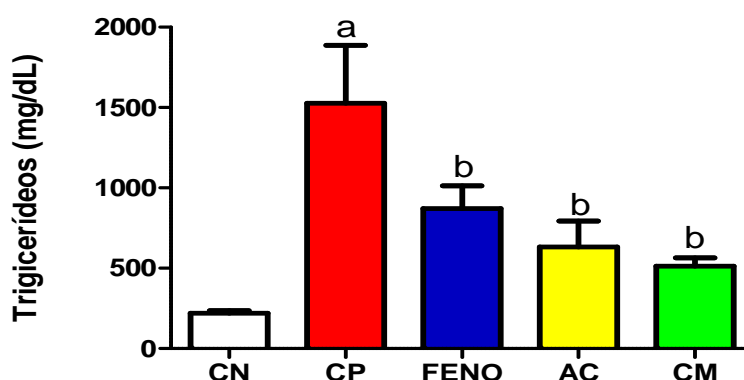


Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Avaliando resultado dos triglicerídeos após 48 horas de indução com o Triton WR1339, percebe-se que este foi capaz de manter a elevação dos triglicérides de forma significativa (1527 ± 1017 mg/dL vs $220,80 \pm 45,68$ mg/dL). Verificou-se também que os grupos FENO (1527 ± 1017 mg/dL vs $871,30 \pm 400$ mg/dL), AC

(1527 ± 1017 mg/dL vs $631,90 \pm 455,30$ mg/dL) e CM (1527 ± 1017 mg/dL vs $565,60 \pm 209,50$ mg/dL) reduziram esse parâmetro de forma semelhante. (Figura 14). Em termos percentuais essa redução corresponde a 58,61% (AC), 66,43% (CM) e 42,94%(FENO) em relação ao grupo controle positivo.

Figura 14 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de triglicerídeos de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339[®]



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Tabela 3 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de triglicerídeos após 24 e 48 horas da indução da dislipidemia pelo Triton- WR 1339[®].

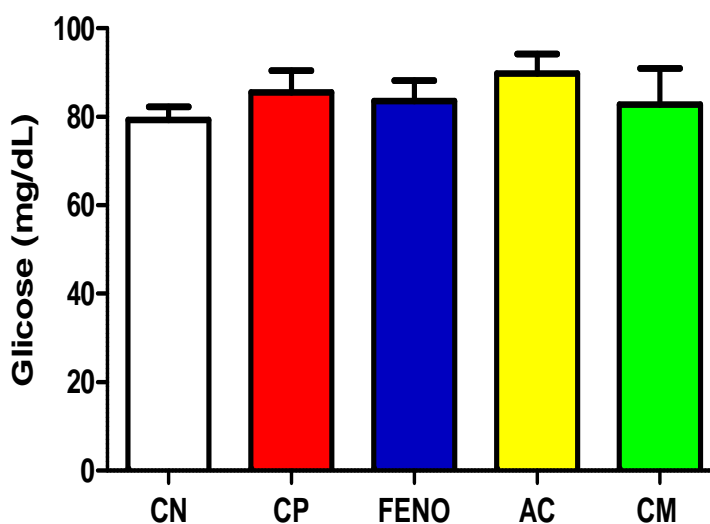
Grupos	Dose (mg/kg)	Triglicerídeos (mg/dL)	
		24h	48h
Controle positivo	-	3900 ± 646^a	1527 ± 1017^a
Fenofibrato	200	$2498 \pm 901,80^{a,b}$	$871,30 \pm 400,0^b$
Ácido Cinâmico	20	$2260 \pm 1201^{a,b}$	$631,90 \pm 455,30^b$
Cinamato de Metila	20	$2781 \pm 744,10^{a,b}$	$512,50 \pm 145,60^b$

Fonte: Elaborada pela autora (a: $p < 0,05$ em relação ao Controle Negativo; b: $p < 0,05$ em relação ao Controle Positivo).

6.1.3. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila na glicemia após a indução da dislipidemia pelo Triton WR-1339®

A indução da dislipidemia promovida pelo Triton não apresentou diferença significativa ($p > 0,001$) nos níveis plasmáticos de glicose em relação aos animais do controle normal (figura 15 e tabela 4).

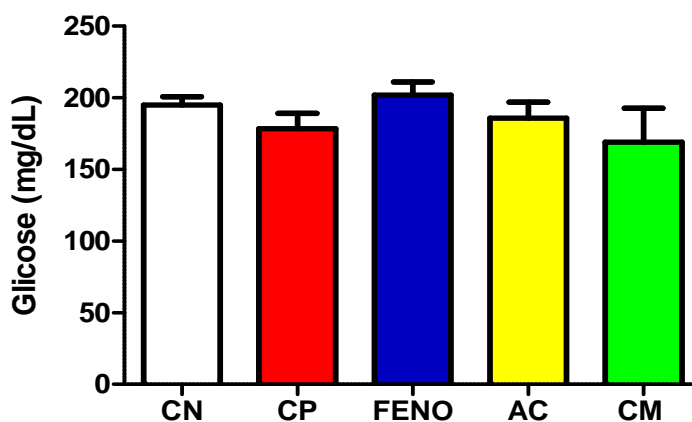
Figura 15 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de glicose de camundongos 24 horas pós a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg;

Analisando a glicemia após 48 horas da indução pelo triton, observa-se que não houve diferença significativa na concentração plasmática de glicose entre as drogas administradas e o grupo controle positivo (figura 16 e tabela 4).

Figura 16 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de glicose de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média ± E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg).

Tabela 4 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de glicose após 24 e 48 horas da indução da dislipidemia pelo Triton- WR 1339®.

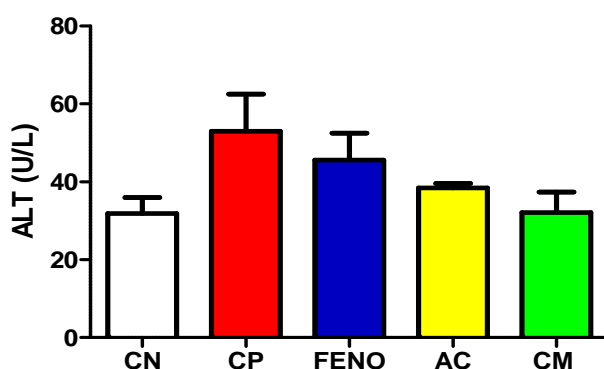
Grupos	Dose (mg/Kg)	Glicose 24H (mg/dL)	Glicose 48H (mg/dL)
Controle Negativo	-	79,25 ± 6,13	195,10 ± 15,88
Controle Positivo	-	83,67 ± 14,27	178,40 ± 32,78
Fenofibrato	200	83,56 ± 13,94	201,90 ± 27,88
Ácido Cinâmico	20	89,75 ± 12,68	186,00 ± 30,91
Cinamato de Metila	20	82,75 ± 23,29	169,10 ± 62,86

Fonte: Elaborada pela autora.

6.1.4. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila na função hepática através das dosagens dos níveis plasmáticos de ALT e AST após a indução da dislipidemia pelo Triton- WR 1339[®]

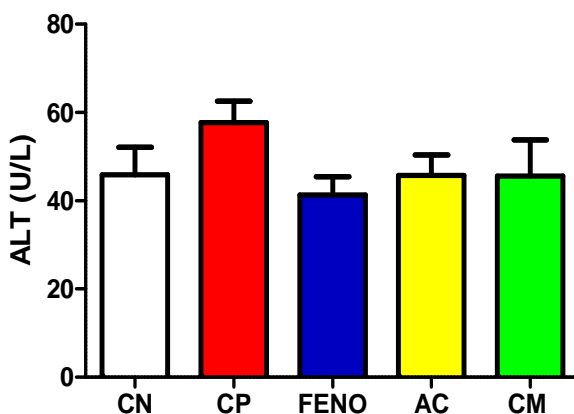
Os parâmetros relacionados à função hepática (ALT e AST) foram analisados e não foi observada diferença significativa entre os grupos experimentais (Figuras 17,18,19,20 e tabela 5).

Figura 17 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de ALT de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339[®]



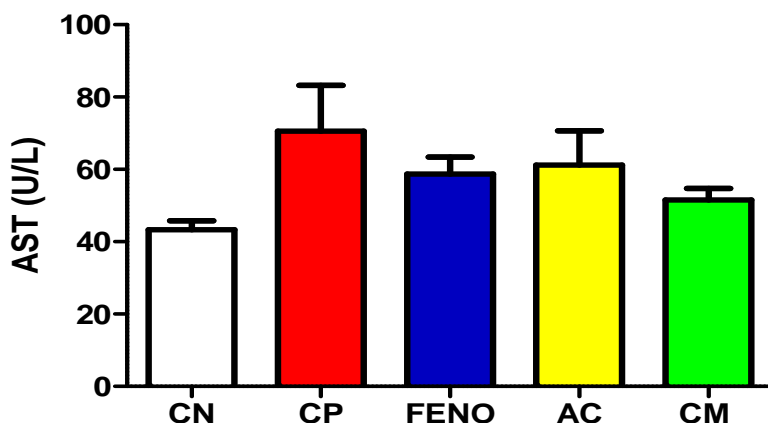
Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg.

Figura 18 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de ALT de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339[®]



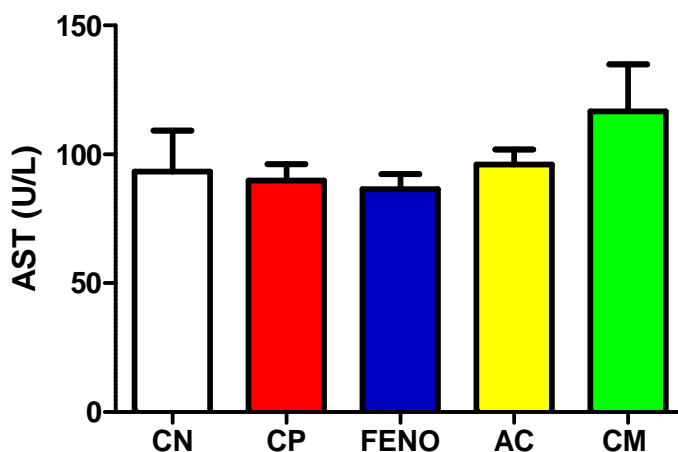
Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg).

Figura 19 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de AST de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339[®]



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg).

Figura 20 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de AST de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339[®]



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg).

Tabela 5 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de ALT e AST após 24 e 48 horas da indução da dislipidemia pelo Triton- WR 1339[®].

Grupos	Dose (mg/Kg)	ALT 24H (mg/dL)	ALT 48H (mg/dL)	AST 24H (mg/dL)	AST 48H (mg/dL)
Controle Negativo	-	31,88 ± 11,58	45,88 ± 17,69	43,25 ± 7,08	93,25 ± 44,92
Controle Positivo	-	53,0 ± 25,31	57,67 ± 14,73	70,63 ± 35,87	88,78 ± 19,18
Fenofibrato	200	45,56 ± 20,88	41,33 ± 12,30	58,67 ± 14,40	86,44 ± 17,74
Ácido Cinâmico	20	38,43 ± 3,10	45,75 ± 13,00	61,22 ± 28,37	96,00 ± 15,33
Cinamato de Metila	20	32,13 ± 14,83	45,57 ± 21,70	51,50 ± 9,16	102,70 ± 33,81

Fonte: Elaborada pela autora.

6.1.5. Avaliação da atividade antioxidante do ácido cinâmico e cinamato de metila após protocolo de dislipidemia induzida pelo Triton WR-1339®

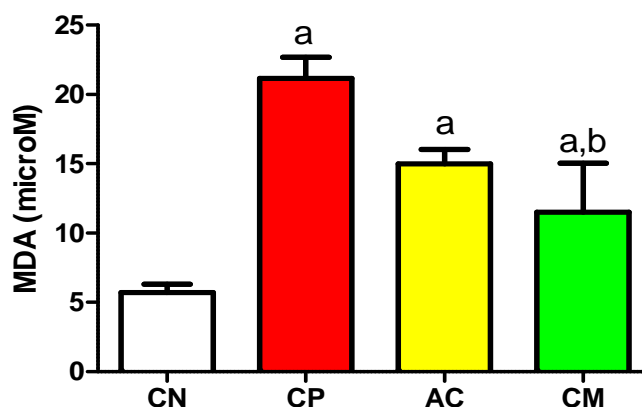
Após a última coleta, os animais foram sacrificados e parte do seu fígado foi retirada para a avaliação da atividade antioxidante. Avaliou-se o efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a peroxidação lipídica através da determinação dos níveis de substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico-TBARS (MDA). Além disso foi mensurado os níveis das enzimas catalase e superóxido dismutase (SOD) bem como os níveis de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH).

6.1.5.1. Malondialdeído (MDA)

Os níveis de TBARS foram expressos pela concentração de malondialdeído (MDA) que é um dos produtos da peroxidação lipídica. Na Figura 21, verifica-se que a indução da dislipidemia provocou um aumento de 168,70% do TBARS, quando comparados os grupos CN ($5,71 \pm 1,32$) e CP ($21,16 \pm 2,62$) (tabela 6).

O ácido cinâmico e o cinamato de metila reduziram significativamente a formação de MDA quando comparados ao CP, (AC) ($21,16 \pm 2,62$ vs $15 \pm 1,78$) e (CM) ($21,16 \pm 2,62$ vs $11,51 \pm 6,0$). Sendo esta redução de 29,11% e 45,6% respectivamente (Figura 21).

Figura 21 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a peroxidação lipídica, determinada pelos níveis de substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico-TBARS, após protocolo de dislipidemia induzida pelo Triton WR 1339.



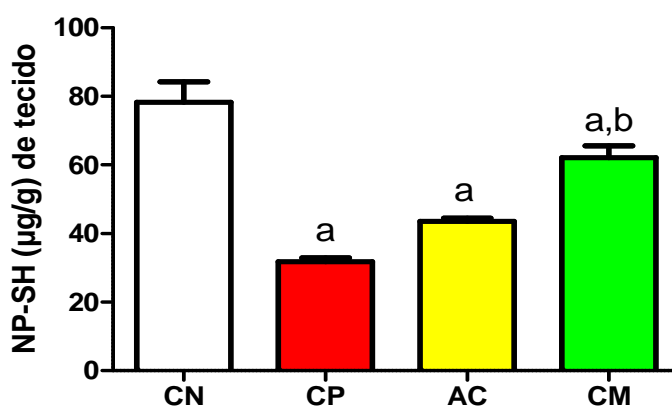
Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

6.1.5.2. Determinação de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH) para determinação da Glutathiona

Os animais que receberam a dose de 400 mg/kg de triton (CP) mostraram redução significativa nos níveis de NP-SH ($31,80 \pm 2,22 \mu\text{g/g}$ tecido) quando comparados ao grupo controle negativo ($78,27 \pm 17,00 \mu\text{g/g}$ tecido).

De acordo com a figura 22, o ácido cinâmico foi capaz de elevar os níveis de NP-SH ($31,80 \pm 2,22$ vs $43,52 \pm 1,62$) assim como o cinamto de metila ($31,80 \pm 2,22$ vs $62,12 \pm 7,76$). (Tabela 6).

Figura 22 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre os grupos sulfidrílicos não protéicos (NP-SH) após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339[®]

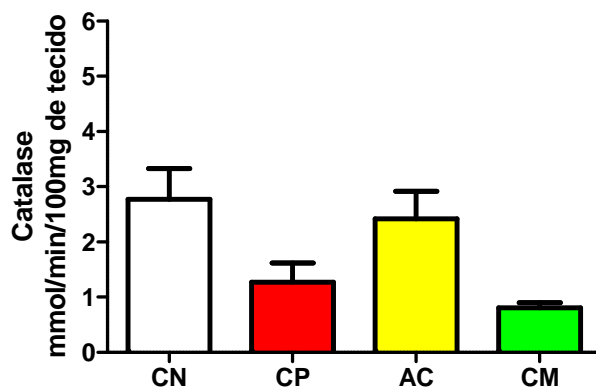


Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

6.1.5.3. Catalase

Analisando a peroxidação lipídica sobre os níveis da enzima catalase, observa-se que o ácido cinâmico e o cinamato de metila não foram capazes de alterar a sua atividade significativamente (figura 23 e tabela 6).

Figura 23 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a atividade da catalase após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®

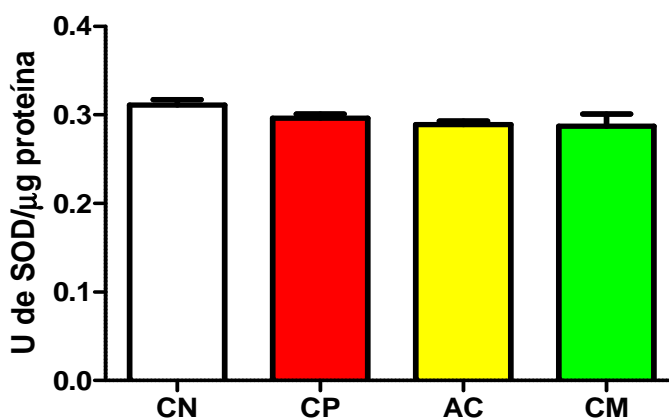


Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg).

6.1.5.4. Superóxido Dismutase

Avaliado a atividade da superóxido dismutase (SOD), o ácido cinâmico e o cinamato de metila não foram capazes de promover nenhuma alteração significativa nos seus níveis (figura 24 e tabela 6)

Figura 24 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em camundongos sobre a atividade da SOD após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg).

Tabela 6 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre os níveis de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH), peroxidação lipídica (MDA), catalase e superóxido dismutase (SOD) em camundongos após a indução de dislipidemia por Triton WR-1339®.

Grupo	Dose (mg/Kg)	Malondialdeído(T-BARS) (U/g proteína)	NP-SH (µg/g de tecido)	Catalase (mmol/min/g tecido)	SOD (U/g proteína)
Controle Negativo	-	5,71 ± 1,32	78,27 ± 17	2,77 ± 1,11	0,31 ± 0,01
Controle Positivo	-	21,16 ± 2,62 ^a	31,8 ± 2,22 ^a	1,27 ± 0,69	0,29 ± 0,01
Ácido Cinâmico	20 mg/Kg	15 ± 1,78 ^a	43,52 ± ,62 ^a	2,41 ± 0,86	0,28 ± 0,007
Cinamato de Metila	20 mg/Kg	11,51 ± 6,10 ^{a,b}	62,12 ± 7,76 ^{a,b}	0,80 ± 0,16	0,28 ± 0,02

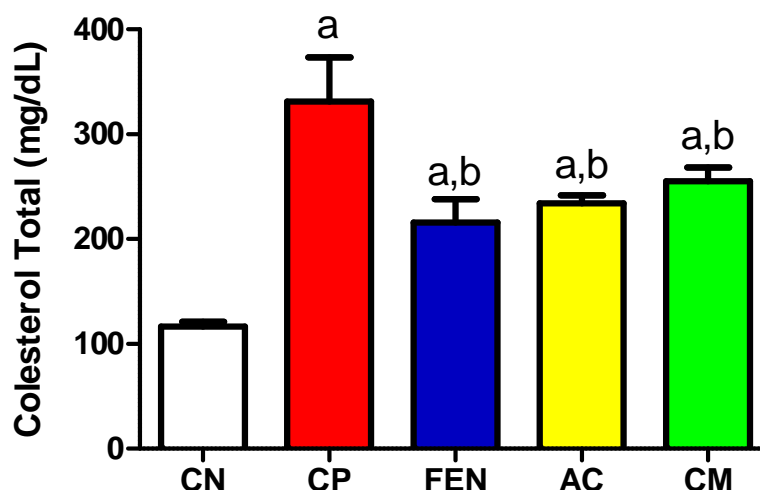
Fonte: Elaborada pela autora. (a: p<0,05 em relação ao Controle Negativo; b: p<0,05 em relação ao Controle Positivo).

6.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)

6.2.1 Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de colesterol total após indução da dislipidemia pelo Poloxamer- 407 (P-407)

A indução da dislipidemia pelo poloxamer foi capaz de aumentar os níveis plasmáticos do colesterol total. Nas 24h, observou-se um aumento do CT ($331,00 \pm 95,22$ mg/dL vs. $116,60 \pm 13,16$ mg/dL) havendo uma hipercolesterolemia de 183,87%. O fenofibrato ($331,00 \pm 95,22$ mg/dL vs $215,80 \pm 54,35$ mg/dL), ácido cinâmico ($331,00 \pm 95,22$ mg/dL vs $234,00 \pm 17,82$ mg/dL) e o cinamato de metila ($331,00 \pm 95,22$ mg/dL vs $255,00 \pm 26,77$ mg/dL) reduziram significativamente os níveis plasmáticos de colesterol total em 35,04%, 29,30% e 22,96% respectivamente. (figura 25 e tabela 7).

Figura 25 – Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de colesterol de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)

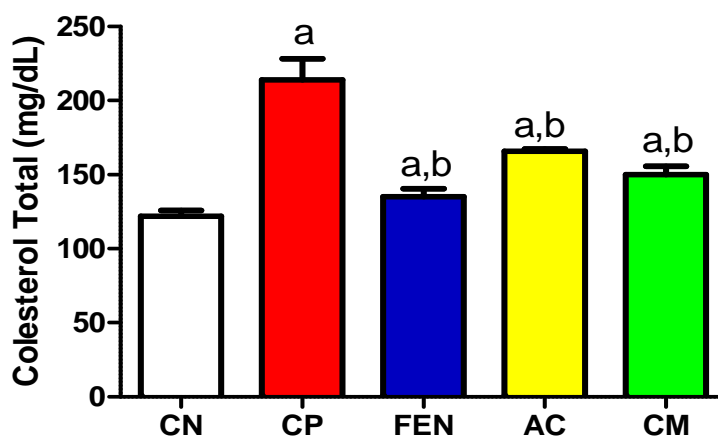


Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FEN: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Após 48h da indução o colesterol total plasmático permaneceu elevado ($214 \pm 31,90$ mg/dL vs. $122 \pm 9,73$ mg/dL), o que equivale a 75,40%.

O grupo tratado com ácido cinâmico reduziu significativamente o colesterol em 22,52% ($214 \pm 31,90$ mg/dL vs $165,80 \pm 3,76$ mg/dL), assim como o CM ($214 \pm 31,90$ mg/dL vs $150,0 \pm 12,75$ mg/dL) 38,39% e o fenofibrato 39,16% ($214 \pm 31,90$ mg/dL vs $135,0 \pm 15,81$ mg/dL). (Figura 26 e tabela 7)

Figura 26 – Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de colesterol total de camundongos 48 horas após a indução da dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FEN: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Tabela 7 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de colesterol após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407).

Grupos	Dose (mg/kg)	Colesterol (mg/dL)	
		24h	48h
Controle negativo	-	116,6 ± 13,16	122,0 ± 9,73
Controle positivo	-	331,0 ± 95,22 ^a	214,0 ± 31,9 ^a
Fenofibrato	200	215,8 ± 54,35 ^{a,b}	135,0 ± 15,81 ^{a,b}
Ácido Cinâmico	20	234,0 ± 17,82 ^{a,b}	165,8 ± 3,76 ^{a,b}
Cinamato de Metila	20	255,0 ± 26,77 ^{a,b}	150,0 ± 12,75 ^{a,b}

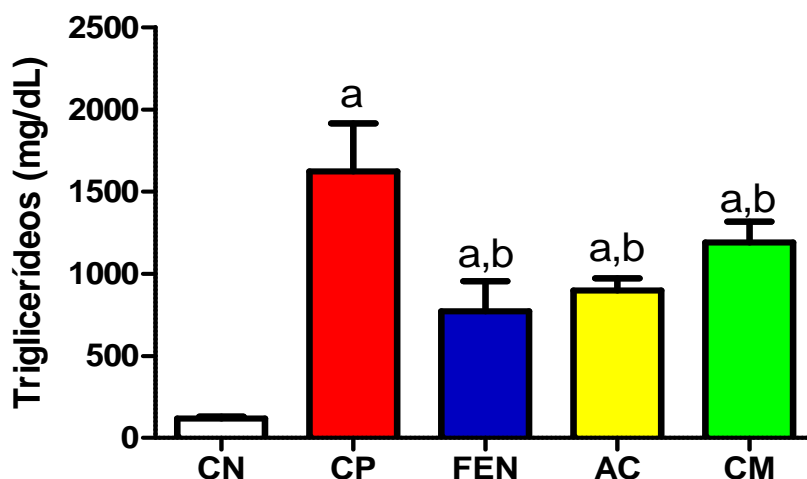
Fonte: Elaborada pela autora. (a: p<0,05 em relação ao Controle Negativo; b: p<0,05 em relação ao Controle Positivo).

6.2.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de triglicerídeos após a indução da dislipidemia pelo Poloxamer- 407 (P-407)

A injeção intraperitoneal de Poloxamer na dose de 400mg/kg foi capaz de elevar os níveis plasmáticos de triglicerídeos. Nas 24h, observou-se um aumento dos TG (1621 ± 58,47 mg/dL vs. 118,3 ± 35,51 mg/dL) havendo uma hipertrigliceridemia de 1270,24%.

Verificou-se que os grupos FENO (1621 ± 584,70 mg/dL vs 771 ± 408,1 mg/dL), AC (1621 ± 58,47 mg/dL vs 896,0 ± 167,7 mg/dL) e CM (1621 ± 58,47 mg/dL vs 1191 ± 354,50 mg/dL) reduziram esse parâmetro de forma semelhante (figura 25 e tabela 9), sendo essa redução em termos percentuais de 52,43%, 44,72% e 26,52% e respectivamente (Figura 27 e tabela 8).

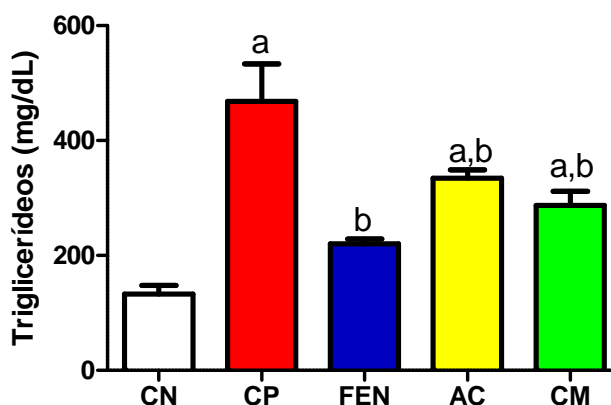
Figura 27 – Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de triglicerídeos de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FEN: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Quanto aos triglicerídeos após 48 horas de indução com o Poloxamer, percebe-se que ele foi capaz de manter a elevação dos triglicérides em 252,90% de forma significativa ($468,3 \text{ mg/dL} \pm 158,7 \text{ mg/dL}$ vs $132,7 \pm 37,23 \text{ mg/dL}$). Verificou-se ainda que os grupos fenofibrato ($468,3 \text{ mg/dL} \pm 158,7 \text{ mg/dL}$ vs $220 \pm 55,41 \text{ mg/dL}$), AC ($468,3 \text{ mg/dL} \pm 158,7 \text{ mg/dL}$ vs $334 \text{ mg/dL} \pm 33,80 \text{ mg/dL}$) e CM ($468,3 \text{ mg/dL} \pm 158,7 \text{ mg/dL}$ vs $287 \pm 55,41$) diminuíram significativamente os níveis plasmáticos de triglicerídeos em e 53,02% , 28,67% e 38,71% respectivamente. (figura 28 e tabela 8).

Figura 28 – Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de triglicerídeos de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FEN: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Tabela 8 – Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato sobre a concentração plasmática de triglicerídeos após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407).

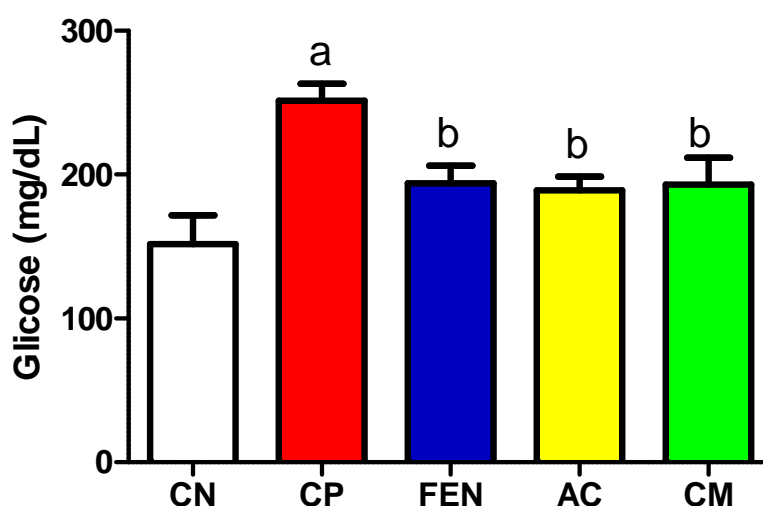
Grupos	Dose (mg/kg)	Triglicerídeos (mg/dL)	
		24h	48h
Controle negativo	-	118,30 \pm 35,51	132,70 \pm 37,23
Controle positivo	-	1621 \pm 54,70 ^a	468,30 \pm 158,70 ^a
Fenofibrato	200	771 \pm 408,10 ^{a,b}	220,0 \pm 20,0 ^b
Ácido Cinâmico	20	896 \pm 167,70 ^{a,b}	334 \pm 33,80 ^{a,b}
Cinamato de Metila	20	1191 \pm 354,5 ^{a,b}	287,0 \pm 55,41 ^{a,b}

Fonte: Elaborada pela autora (a: $p < 0,05$ em relação ao Controle Negativo; b: $p < 0,05$ em relação ao Controle Positivo).

6.2.3. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila na glicemia através das dosagens dos níveis plasmáticos de glicose após a indução da dislipidemia pelo Poloxamer- 407 (P-407)

A dislipidemia, induzida pelo Poloxamer, aumentou a glicemia após as primeiras 24 horas da indução. Este aumento foi observado pela diferença entre os grupos controle positivo e controle negativo ($251,3 \pm 33,35$ mg/dL vs $151,7 \pm 49,05$ mg/dL). O grupo ácido cinâmico reduziu significativamente a glicemia ($251,3 \pm 33,35$ mg/dL vs $189,2 \pm 23,11$ mg/dL) assim como o cinamato de metila ($251,3 \pm 33,35$ mg/dL vs $193,0 \pm 42,22$ mg/dL). A droga de referência, fenofibrato, ($193,8 \pm 24,96$ mg/dL), também diminuiu de forma significativa os níveis plasmáticos de glicose quando comparado com o controle positivo (figura 29 e tabela 9).

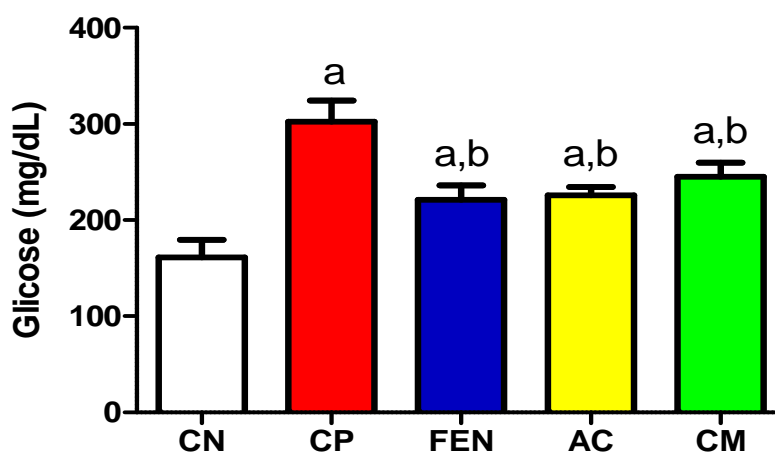
Figura 29 – Atividade ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de glicose de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FEN: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Após 48 horas da indução da dislipidemia induzida pelo Poloxamer, ainda foi observado um aumento da glicemia devido à diferença significativa entre os grupos controle positivo ($302,5 \pm 52,99$ mg/dL) e controle negativo ($161,1 \pm 48,59$ mg/dL). Os grupos ácido cinâmico ($302,5 \pm 52,99$ mg/dL vs $225,8 \pm 20,84$ mg/dL), cinamato de metila, ($302,5 \pm 52,99$ mg/dL vs $245,0 \pm 32,98$ mg/dL) e o fenofibrato, ($302,5 \pm 52,99$ mg/dL vs $221,0 \pm 33,99$ mg/dL) foram capazes de reduzir significativamente a glicemia (figura 30 e tabela 9).

Figura 30 – Atividade do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de glicose de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FEN: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Tabela 9 – Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato sobre a concentração plasmática de glicose após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407).

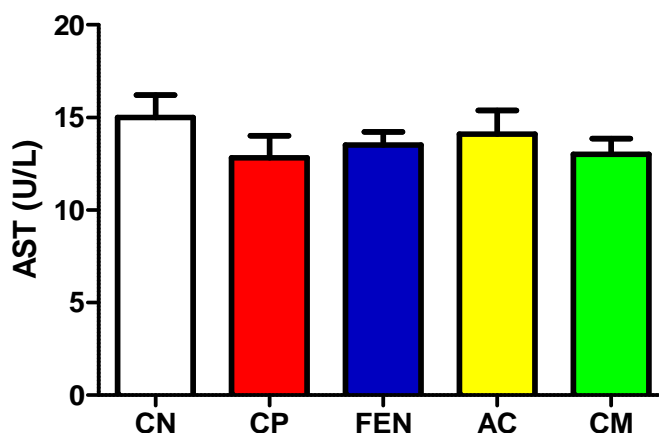
Grupos	Dose (mg/kg)	Glicose (mg/dL)	
		24h	48h
Controle negativo	-	151,7 ± 49,05	161,1 ± 48,59
Controle positivo	-	251,3 ± 33,55 ^a	302,5 ± 52,99 ^a
Fenofibrato	200	193,8 ± 24,96 ^b	221,0 ± 33,99 ^{a,b}
Ácido Cinâmico	20	189,2 ± 23,11 ^b	225,8 ± 20,84 ^{a,b}
Cinamato de Metila	20	193 ± 42,22 ^b	245 ± 32,98 ^{a,b}

Fonte: Elaborada pela autora. (a: p<0,05 em relação ao Controle Negativo; b: p<0,05 em relação ao Controle Positivo).

6.2.4. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila na função hepática através das dosagens dos níveis plasmáticos de ALT e AST após a indução da dislipidemia pelo Poloxamer- 407 (P-407)

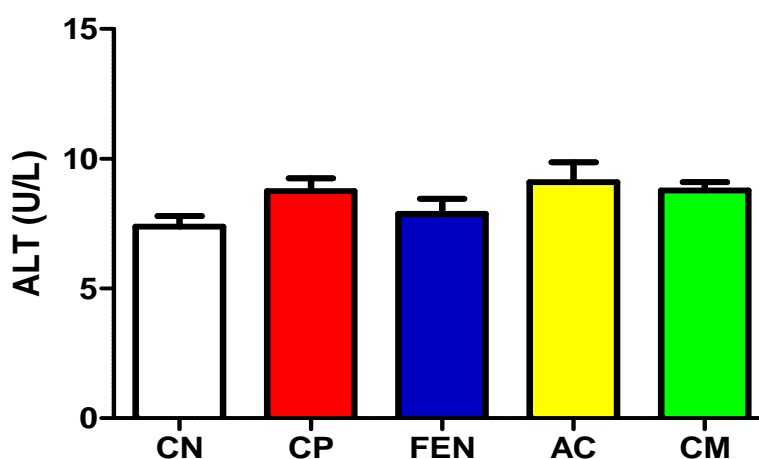
Os parâmetros relacionados à função hepática foram analisados. Os grupos experimentais não apresentaram diferença estatística nos níveis plasmáticos de ALT e AST em ambos os tempos (figuras 31,32,33,34 e tabela 10 e11).

Figura 31 – Efeito ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de AST de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)



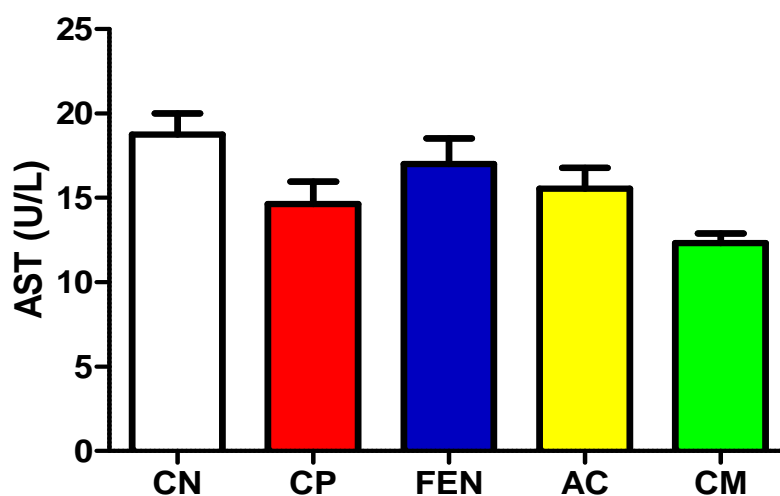
Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FEN: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Figura 32 – Efeito ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de ALT de camundongos 24 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)



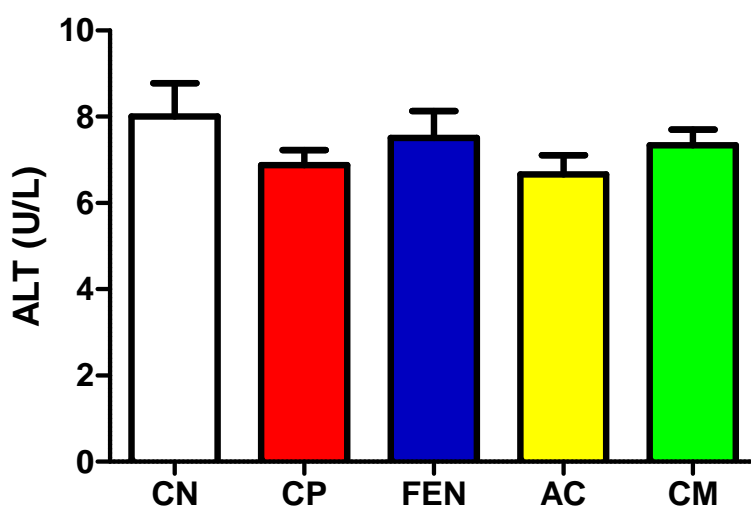
Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Figura 33 – Efeito ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de AST de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Figura 34 – Efeito ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato nos níveis plasmáticos de ALT de camundongos 48 horas após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; FENO: fenofibrato 200mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Tabela 10 – Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato sobre a concentração plasmática de AST após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407).

Grupos	Dose (mg/kg)	AST (U/L)	
		24h	48h
Controle negativo	-	15,0 ± 3,2	18,75 ± 3,57
Controle positivo	-	12,83 ± 2,92	14,63 ± 3,77
Fenofibrato	200	13,5 ± 1,76	17,0 ± 4,30
Ácido Cinâmico	20	14,11 ± 3,79	15,56 ± 3,67
Cinamato de Metila	20	13,0 ± 2,59	12,33 ± 1,65

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 11 – Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e fenofibrato sobre a concentração plasmática de ALT após modelo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407).

Grupos	Dose (mg/kg)	ALT (U/L)	
		24h	48h
Controle negativo	-	7,37 ± 1,18	8,0 ± 2,20
Controle positivo	-	8,75 ± 1,38	6,87 ± 0,99
Fenofibrato	200	7,87 ± 1,64	7,5 ± 1,77
Ácido Cinâmico	20	9,11 ± 2,26	6,66 ± 1,32
Cinamato de Metila	20	8,77 ± 0,97	7,33 ± 1,11

Fonte: Elaborada pela autora.

6.2.5. Avaliação da atividade antioxidante do ácido cinâmico e cinamato de metila após protocolo de dislipidemia induzida por Poloxamer- 407 (P-407)

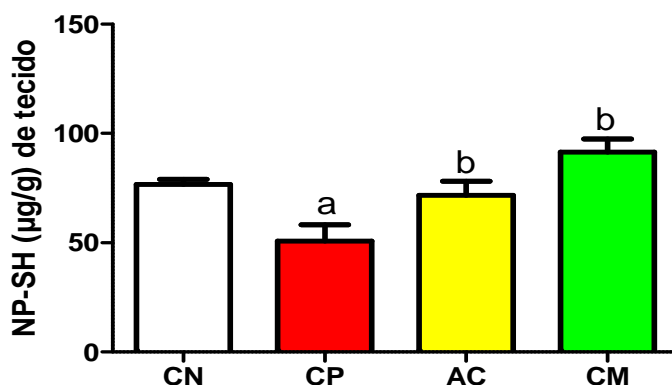
Após a coleta de 48 horas, os animais foram sacrificados e parte do seu fígado foi retirada para a avaliação da atividade antioxidante. Avaliou-se o efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a peroxidação lipídica através da determinação dos níveis de substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico-TBARS (MDA). Além disso, foi mensurado os níveis das enzimas catalase e superóxido dismutase (SOD) bem como os níveis de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH).

6.2.5.1. Determinação de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH) para determinação da Glutathione

A indução da dislipidemia com o poloxamer promoveu uma redução significativa nos níveis de NP-SH ($50,64 \pm 13,14 \mu\text{g/g}$ tecido) quando comparados ao controle negativo ($76,64 \pm 3,98 \mu\text{g/g}$ tecido).

A figura 35 demonstra que o tratamento com ácido cinâmico ($50,64 \pm 13,14 \mu\text{g/g}$ tecido vs $71,70 \pm 10,92 \mu\text{g/g}$ tecido) e cinamato de metila ($50,64 \pm 13,14 \mu\text{g/g}$ tecido vs $91,43 \pm 10,46 \mu\text{g/g}$ tecido) conseguiram reestabelecer, significativamente, os níveis de NP-SH (tabela 12)

Figura 35 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre os grupos sulfidrílicos não protéicos NP-SH após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)

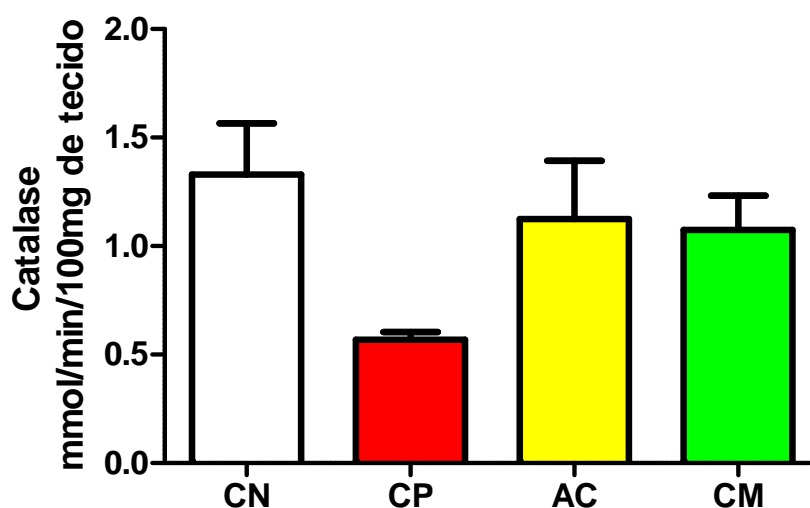


Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg;).

6.2.5.2. Catalase

Analisando o efeito da catalase observa-se que o ácido cinâmico e o cinamato de metila não foram capazes de aumentar a sua atividade significativamente entre os grupos (figura 36 e tabela 12)

Figura 36 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a atividade da catalase após a indução de dislipidemia por Poloxamer- 407 (P-407)

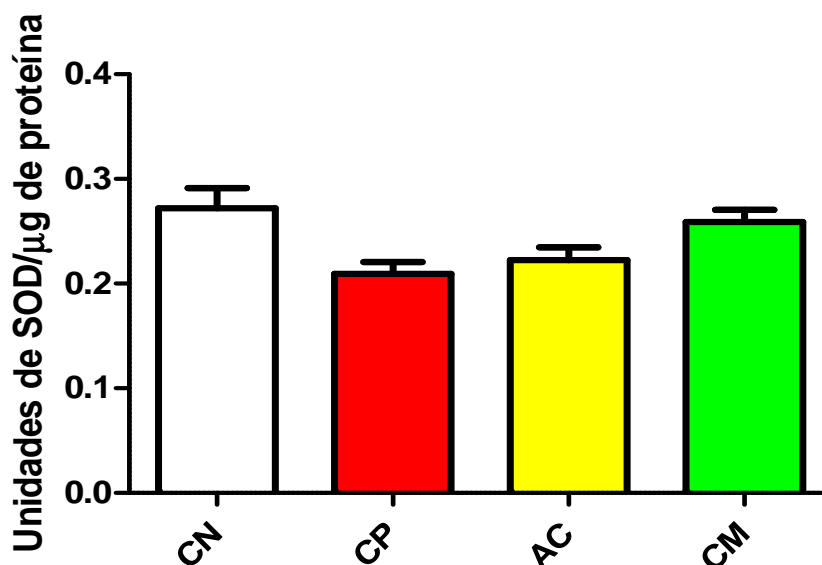


Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg;).

6.2.5.3. Superóxido Dismutase

Quanto a atividade da SOD, as substâncias em estudo ácido cinâmico e o cinamato de metila não foram capazes de aumentar significativamente seus níveis (figura 37 e tabela 12).

Figura 37 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em camundongos sobre a atividade da SOD após a indução de dislipidemia por Poloxamer P-407



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg;).

Tabela 12 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre os níveis de grupos sulfidrílicos não-protéicos (NP-SH), catalase e superóxido dismutase (SOD) em camundongos após a indução de dislipidemia por Poloxamer P-407

Grupo	Dose (mg/Kg)	NP-SH ($\mu\text{g/g}$ de tecido)	Catalase (mmol/min/g tecido)	SOD (U/g proteína)
Controle negativo	-	76,64 \pm 3,98	1,32 \pm 0,40	0,27 \pm 0,03
Controle positivo	-	50,64 \pm 13,14 ^a	0,56 \pm 0,05	0,20 \pm 0,01
Ácido Cinâmico	20 mg/Kg	71,70 \pm 10,92 ^b	1,12 \pm 0,46	0,22 \pm 0,02
Cinamato de Metila	20 mg/Kg	91,43 \pm 10,46 ^b	1,07 \pm 0,27	0,25 \pm 0,02

Fonte: Elaborada pela autora. (a: $p < 0,05$ em relação ao Controle Negativo; b: $p < 0,05$ em relação ao Controle Positivo).

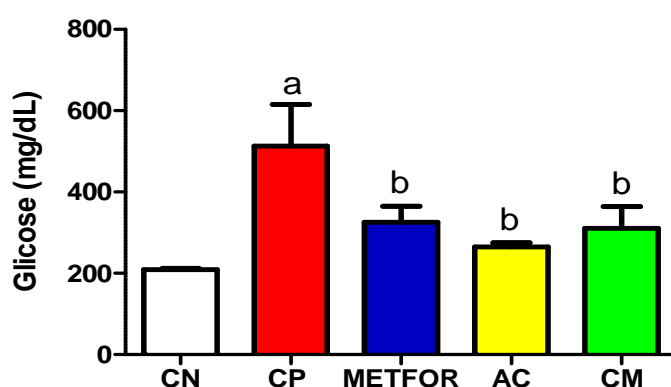
6.3. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila em modelo experimental de diabetes induzida por Aloxano

A indução do diabetes foi realizada através de uma única injeção intraperitoneal de aloxano (200mg/Kg). Observou-se que essa substância foi capaz de aumentar os níveis plasmáticos de glicose, visto que, após a indução, constatou-se uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos Controle negativo (CN) e Controle positivo (CP) (tabela 13).

6.3.1 Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de glicose após indução de diabetes pelo Aloxano

A hiperglicemia induzida pelo Aloxano foi observada pela diferença significativa entre os grupos controle positivo ($513,3 \pm 203,1$ mg/dL) e controle negativo ($208,8 \pm 8,31$ mg/dL). Os animais dos grupos ácido cinâmico (AC) ($513,3 \pm 203,1$ vs $265,0 \pm 20,25$ mg/dL) e cinamato de metila (CM), ($513,3 \pm 203,1$ vs $310,8 \pm 107,8$ mg/dL) apresentaram redução significativa dos níveis glicêmicos (figura 38 e tabela 13).

Figura 38 – Efeito do ácido cinâmico, do cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de glicose no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de 7 dias



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; METFOR: metformina 50mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg; a: $p < 0,05$ em relação ao CN; b: $p < 0,05$ em relação ao CP).

Tabela 13 – Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de glicose após modelo de diabetes induzida por Aloxano

Grupos	Dose (mg/kg)	Glicose (mg/dL)
Controle negativo	-	208,8 ± 8,31
Controle positivo	-	513,3 ± 203,1 ^a
Metformina	50	325,8 ± 78,33 ^b
Ácido Cinâmico	20	265,0 ± 20,25 ^b
Cinamato de Metila	20	310,8 ± 107,80 ^b

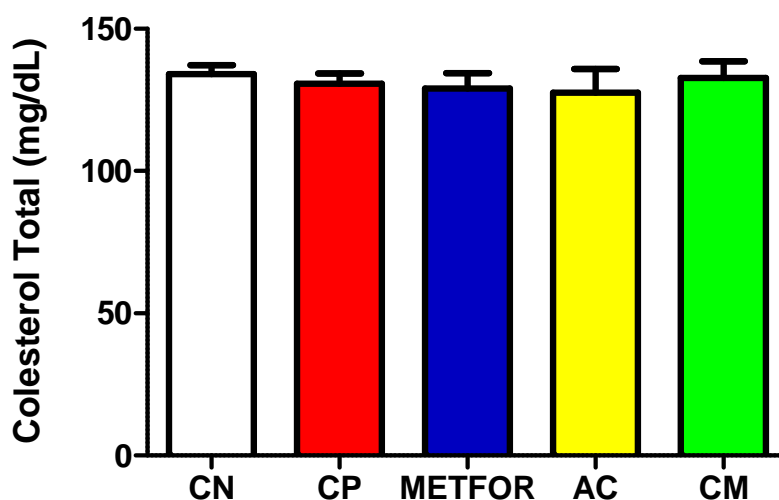
Fonte: Elaborada pela autora. (a: p<0,05 em relação ao Controle Negativo; b: p<0,05 em relação ao Controle Positivo).

6.3.2. Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídeos após a indução de Diabetes pelo Aloxano

Os parâmetros relacionados à dislipidemia foram analisados. No entanto não houve diferença estatística entre os grupos experimentais sobre os níveis plasmáticos de colesterol total, porém foi observado diferença estatística significativa com relação aos triglicerídeos (Figura 39 e 40, tabela 14).

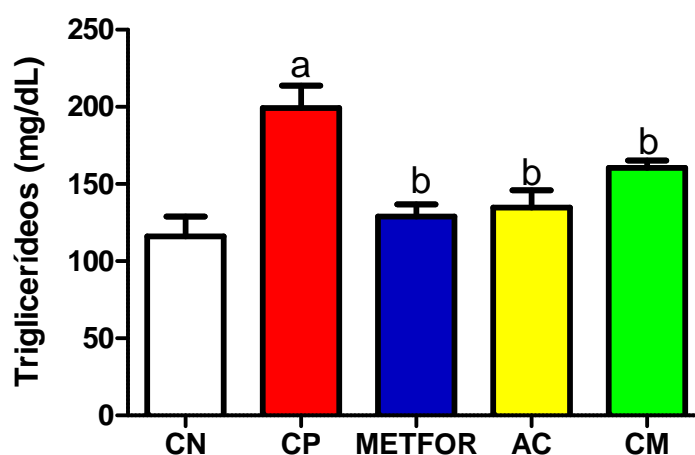
A hipertrigliceridemia provocada pelo Aloxano foi observada pela diferença significativa entre os grupos controle positivo (199,3 ± 24,95 mg/dL) e controle negativo (116 ± 25,74 mg/dL). Observou-se que os animais dos grupos ácido cinâmico (AC) (199,3 ± 24,95 mg/dL vs 134,8 ± 22,43 mg/dL) e cinamato de metila (CM), (199,3 ± 24,95 mg/dL vs 160,3 ± 9,53 mg/dL) apresentaram uma significativa redução nos triglicérides, assim como a metformina (METFOR), (199,3 ± 24,95 mg/dL vs 157,1 ± 41,62 mg/dL) (figura 40 tabela 14)

Figura 39 – Efeito do ácido cinâmico e do cinamato de metila sobre a concentração plasmática de colesterol total no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de 7 dias



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; METFOR: metformina 50mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg).

Figura 40 – Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de triglicerídeos no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de 7 dias



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; METFOR: metformina 50mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg;).

Tabela 14 – Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a concentração plasmática de colesterol e triglicerídeos após modelo de Diabetes induzida pelo Aloxano.

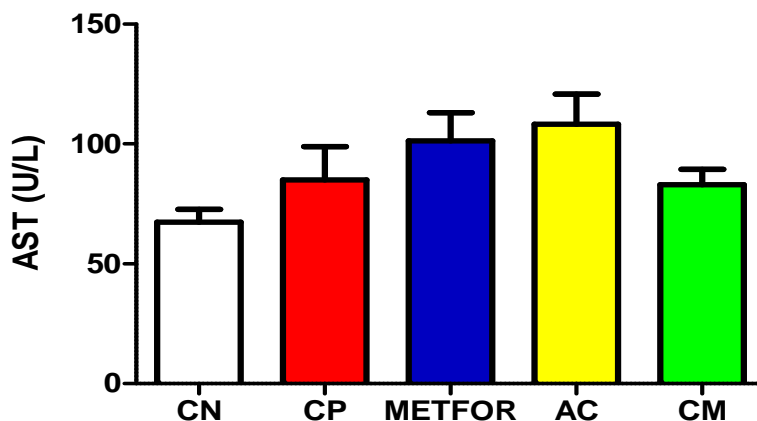
Grupos	Dose (mg/kg)	Colesterol (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)
Controle negativo	-	134,1 ± 9,72	147,2 ± 36,34
Controle positivo	-	130,7 ± 9,56	161,6 ± 43,22 ^a
Metformina	50	128,9 ± 15,57	157,1 ± 41,62 ^b
Ácido Cinâmico	20	127,6 ± 21,76	155,5 ± 39,81 ^b
Cinamato de Metila	20	132,7 ± 14,33	16,4 ± 23,44 ^b

Fonte: Elaborada pela autora. (a: p<0,05 em relação ao Controle Negativo; b: p<0,05 em relação ao Controle Positivo).

6.3.3 Efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila nos níveis plasmáticos de ALT e AST após a indução de Diabetes pelo Aloxano

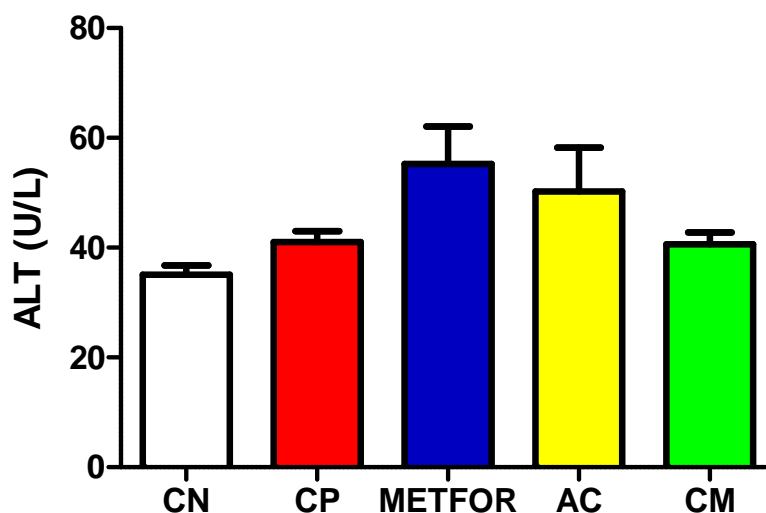
Foram determinados parâmetros relacionados à função hepática através das dosagens dos níveis plasmáticos de AST e ALT, porém não foi observado nenhuma diferença estatística nesses parâmetros nos grupos experimentais avaliados. (Figura 41 e 42 e tabela15)

Figura 41 – Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de AST no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de 7 dias



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; METFOR: 50mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg).

Figura 42 – Efeito do ácido cinâmico e do cinamato de metila sobre a concentração plasmática de ALT no modelo de diabetes induzida por aloxano após tratamento de 7 dias



Os resultados dos grupos experimentais (n=8) estão expressos como média \pm E.P.M. (CN: controle negativo; CP: controle positivo; METFOR: 50mg/kg; AC: ácido cinâmico 20mg/Kg; CM: cinamato de metila 20mg/Kg).

Tabela 15 – Efeito do ácido cinâmico, cinamato de metila e metformina sobre a concentração plasmática de AST e ALT após modelo de Diabetes induzida pelo Aloxano.

Grupos	Dose (mg/kg)	AST (U/L)	ALT (U/L)
Controle negativo	-	67,4 ± 16,91	35,1 ± 5,32
Controle positivo	-	85,0 ± 36,96	41,0 ± 4,58
Metformina	50	101,3 ± 28,61	55,2 ± 15,43
Ácido Cinâmico	20	108,2 ± 30,84	50,25 ± 15,9
Cinamato de Metila	20	82,88 ± 18,58	40,63 ± 6,14

Fonte: Elaborado pela autora.



Discussão

7. DISCUSSÃO

As propriedades terapêuticas dos produtos naturais derivados de plantas, foram evidenciadas desde as mais antigas civilizações. No entanto, atualmente, as plantas medicinais são as principais fontes naturais para a síntese de medicamentos (ALMEIDA *et al.*, 2013; SOUSA *et al.*, 2013; SOUZA, OLIVEIRA, SALES, 2013).

Sabe-se que cerca de 50% dos fármacos atuais foram desenvolvidos com base em moléculas biológicas. No caso de antibióticos e drogas anticâncer, essa proporção pode chegar a 70% (SACCARO, 2013). Porém, apenas 17% das plantas foram estudadas mundialmente e, na maioria das vezes, sem aprofundamento das atividades fitoquímicas e farmacológicas (FOGLIO *et al.*, 2006).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as plantas medicinais são utilizadas por 80% da população na atenção primária à saúde. Países europeus possuem os principais mercados produtores e consumidores desses produtos, no entanto, países do latino americano, como o Brasil, não apresentam uma produção marcante de medicamentos ou fitoterápicos. Em 2006, foi instituída a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, PNPMF, (Decreto nº 5.813, 22 de junho de 2006) com o objetivo de fortalecer o desenvolvimento industrial e tecnológico nesta área. Essa política visa garantir o melhor acesso aos medicamentos pelos usuários do SUS através de programas básicos de saúde de forma a valorizar o conhecimento popular e incentivar essa terapia alternativa. Contudo são necessárias pesquisas que possam fornecer informações adequadas a respeito das plantas medicinais (FORMIGA *et al.*, 2013; SOUSA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2013).

Através desses estudos com produtos naturais, pode-se obter alternativas terapêuticas no tratamento de doenças de grande importância mundial, como a dislipidemia e o diabetes (BRITO *et al.*, 2013).

Objetivando buscar opções para tratamento das dislipidemias, modelos de indução em estudos pré-clínicos tem sido utilizados para testar substâncias para essa finalidade (OULMOUSEN *et al.*, 2011). Dessa forma, o surfatante Triton WR 1339, também conhecido como tyloxapol, um detergente não iônico, vem sendo empregado para a indução da hiperlipidemia aguda, com a finalidade de avaliar a atividade de substâncias na redução dos níveis de lipídios plasmáticos (KUMAR *et al.*, 2012; KUMAR *et al.*, 2013; SRIVASTAVA *et al.*, 2013; IYER, PATIL, 2014;)

O Triton atua inibindo a lipase lipoproteica (LPL), induzindo assim o aumento do colesterol total e triglicerídeos séricos, além de favorecer o aumento da atividade da enzima hidroximetilglutaril – CoA redutase (HMG-CoA), que é a enzima-chave para síntese do colesterol hepático (CASTRO, ARTONI, PACHECO, 2012; IYER, SHARMA, PATIL, 2013).

Dessa forma, utilizou-se o Triton WR 1339, em uma dose de 400mg/Kg como descrito por Srivastava *et al* (2013) e Mishra *et al* (2013). Observou-se que o mesmo foi capaz de induzir uma hiperlipidemia, pois aumentou significativamente os níveis plasmáticos de colesterol total e triglicerídeos quando comparado com o grupo controle negativo.

Os grupos tratados com o ácido cinâmico e cinamato de metila foram capazes de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol total e triglicerídeos. Pode-se ressaltar que após as 48 horas da indução o CM teve uma melhor resposta na redução dos referidos parâmetros. Um estudo realizado por Lee e colaboradores (2003) demonstrou que a suplementação com cinamato, um derivado da canela, foi capaz de reduzir esses parâmetros, sugerindo que ele possui atividade inibitória da enzima HMG-CoA redutase hepática resultando em um menor teor de colesterol hepático.

Kim e colaboradores (2005) observaram que dois derivados sintéticos do 3,4-di(OH)-hidroxicinamato, foram capazes de inibir as enzimas HMG-CoA redutase e acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT) que participam da síntese e esterificação do colesterol hepático, respectivamente.

Uma dieta rica em colesterol é geralmente associada com o aumento da atividade microssomal ACAT hepática. Assim, um aumento acentuado na atividade da ACAT é uma das principais mudanças bioquímicas no processo aterosclerótico (PAL *et al.*, 2013).

As dislipidemias relacionam-se com os transtornos hepáticos uma vez que o fígado apresenta-se como órgão importante na regulação do metabolismo lipoprotéico, estando envolvido no processo de síntese, oxidação, transporte e excreção dos lipídios (LEE; GLIMCHER, 2009; CANANI *et al*, 2013; MARTELLI, 2014).

Diante disso, após o protocolo do triton foram investigadas duas importantes enzimas hepáticas AST e ALT que são marcadores de hepatotoxicidade (CARVALHO *et al*, 2013), onde não foram observadas nenhuma alteração

significativa entre os grupos experimentais, podendo sugerir que as substâncias não possuem toxicidade nos períodos e doses estudados.

O aumento dos lipídios plasmáticos pode gerar o processo de estresse oxidativo, levando a um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, devido à geração excessiva de radicais livres ou em detrimento da velocidade de remoção desses. Tal processo conduz à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos (FRANÇA *et al*, 2013).

Levando-se em consideração a relação do aumento das espécies reativas de oxigênio com a dislipidemia, visou-se investigar neste protocolo o efeito do ácido cinâmico e cinamato de metila sobre a peroxidação lipídica.

Grande quantidade de compostos oxigenados, particularmente aldeídos, como o malondialdeído, é produzida durante o ataque desses radicais a membrana lipoproteica (YANG *et al.*, 2008). Por isso, foi avaliado o TBARS, em que o ácido tiobarbitúrico reage com produtos da peroxidação lipídica, sendo o principal deles o malondialdeído. Após o protocolo do triton, foi dosado o TBARS nos homogenatos dos fígados dos animais que receberam ácido cinâmico e cinamato de metila (ambos na dose de 20mg/Kg), pois esses grupos tiveram seus triglicerídeos plasmáticos reduzidos após o tratamento de forma significativa. Ambos os compostos foram capazes de promover uma redução ($p < 0,05$) nos níveis hepáticos de TBARS. Esse resultado é relevante, uma vez que acredita-se que a peroxidação lipídica está envolvida com a modificação oxidativa de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (NEVIN; RAJAMOHAN, 2004).

De forma semelhante, Lee *et al* (2013), em seu experimento com o ginseng, que possui na sua constituição ácido cinâmico, proporcionou uma redução importante da atividade do MDA. Segundo Sáyago-Ayerdi *et al* (2014), analisando o efeito de uma fibra dietética contendo Agave Tequilana, rica em compostos fenólicos estruturalmente semelhantes às substâncias estudadas, também reduziu os níveis séricos de malondialdeído.

As enzimas antioxidantes glutathiona, SOD e catalase, também foram determinadas no homogenato do tecido hepático, onde observou-se que os

compostos em estudo foram capazes de aumentar a atividade da glutatona porém não houve elevação significativa da atividade da catalase e da SOD.

Com relação a glutatona, os resultados encontrados neste trabalho corroboram com El- Sayed *et al* (2013) e Patra *et al* (2012), que demonstraram que o ácido cinâmico elevou os níveis de glutatona, em um modelo de indução de nefrotoxicidade por cisplatina.

A glutatona (GSH) é um tripéptido de baixo peso molecular, composta por glutamato, cisteína e glicina. Como defesa antioxidante desempenha várias funções. Dentre elas, atuam como quelante de radicais livres, quer reagindo diretamente com estes, quer indiretamente, como co-factor de enzimas antioxidantes como a glutatona peroxidase (GSHPx) e a glutatona redutase GSH-R, entre outras. No processo de neutralização dos radicais livres, a GSH é oxidada com a formação do radical GS•. Este radical livre também é reativo, mas rapidamente reage com um segundo radical GS• formando a molécula glutatona dissulfito (GS-SG), que não é oxidante. A GS-SG é novamente reduzida a duas GSH pela enzima GPH-R. A capacidade da GSH para regenerar as moléculas antioxidantes mais importantes está ligada ao estado redox do par Glutatona dissulfito/Glutatona (GS-SG/GSH) (FITZPATRICK; JONES; BROWN, 2012).

Foi verificado por Lee *et al* (2013), em estudo realizado com Ginseng Branco, rico em compostos fenólicos, no modelo de hipercolesterolemia induzida por dieta, ausência de efeito sobre a enzima catalase o que está de acordo com os resultados encontrados para ácido cinâmico e cinamato de metila.

Martins (2010) analisando o estresse oxidativo *in vivo* e *in vitro* do guaraná, composto rico em ácido hidroxicinâmico, observou que a suplementação não influenciou na atividade da SOD, assim como o observado no presente estudo com o ácido cinâmico e o cinamato de metila.

Afim de confirmar os achados encontrados no protocolo descrito anteriormente, verificou-se a necessidade de se realizar um novo experimento agudo utilizando uma outra substância para indução da dislipidemia.

No novo experimento foi utilizado um polímero sintético, o poloxamer P-407. Ele é um surfactante não iônico e hidrofílico largamente empregado em protocolos experimentais de hiperlipidemia, uma vez que ocasiona elevações significantes dos lipídios plasmáticos em modelos animais usando ratos, camundongos e coelhos (WASAN *et. al.*, 2003).

Ao comparar os dois surfactantes no que diz respeito a indução da dislipidemia sabe-se que o Triton acumula-se nos lisossomas o que pode afetar o transporte de TG, acumulando-se no fígado, fato esse que não ocorre com o Poloxamer (MILLAR *et al*, 2005). Entretanto, em estudos onde o poloxamer é administrado repetidas vezes pode causar aterosclerose em camundongos (KOROLENKO *et al*, 2013).

O mecanismo pelo qual o poloxamer induz a dislipidemia envolve enzimas que participam do metabolismo das lipoproteínas. Em geral, o P-407, provoca a inibição da lipoproteína lipase, em tratamentos longos. Observa-se também a inibição da 7- α -hidroxilase e o aumento indireto da atividade da proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP) e da lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) (COGGER *et al*, 2006).

O P407 também causa estimulação indireta de 3 - hidroxil-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA) -redutase, que está envolvida na biossíntese do colesterol (CHAUDHARY; BROCKS, 2013).

Embora tenha sido verificado que o poloxamer P407 age possivelmente através da inibição da LPL e da 7 α hidroxilase, o mecanismo ainda permanece controverso (COGGER *et al*, 2006).

Neste estudo, a dislipidemia foi induzida utilizando a dose de 400mg/Kg de Poloxamer P-407 (FAN *et al.*, 2012). A indução promoveu o aumento significativo dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e de colesterol total quando comparados com os grupos controle negativo.

Observou-se que o AC e o CM foram capazes de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídeos, assim como outros compostos fenolicos descritos na literatura, como o Ginseng e o Cinamato (LEE *et al.*, 2003; LEE *et al.*, 2013). Assim como observado no protocolo do triton, o cinamato de metila tende a melhorar os perfis lipídicos plasmáticos de colesterol total e triglicerídeos após 48 horas da indução com Poloxamer.

Destaca-se, ainda, que o Triton e o Poloxamer elevaram o nível de glicose plasmática. Segundo Pereira (2011), isso pode ocorrer pois a dislipidemia pode ocasionar uma dessensibilização nos receptores de insulina, o que eleva a glicose plasmática. Além disso, elevadas taxas de TGs resultam em um decréscimo da lipólise das partículas de VLDL, que também estão relacionadas com a resistência a insulina (XAVIER, 2005).

A atividade das enzimas AST e ALT são frequentemente determinadas em estudos *in vivo* quando é necessário uma avaliação da função hepática (PROVASI *et al* 2008; SHANG *et al*, 2014). Os resultados obtidos não demonstraram alterações importantes e significativas nos níveis de tais enzimas, sugerindo ausência de danos aos hepatócitos nas doses e períodos estudados.

A indução do estresse oxidativo pelos radicais livres associada a dislipidemia e diabetes é um dos principais responsáveis por diversas doenças crônicas. Os fitoquímicos presentes em frutos e vegetais assumem cada vez mais importância no tratamento dessas doenças. Dentre os fitoquímicos mais estudados, encontram-se os derivados dos ácidos hidroxicinâmicos, devido a excelente atividade antioxidante apresentado por esses compostos (FERREIRA, ABREU, 2007).

Com o intuito de avaliar a ação antioxidante do AC e CM, foi dosado as enzimas SOD, Catalase e Glutathione, envolvidas no mecanismo de dislipidemia relacionado ao estresse oxidativo, com a finalidade de se propor uma relação entre a dislipidemia e o estresse oxidativo.

Assim como no protocolo do Triton, o AC e o CM no experimento de indução de dislipidemia pelo Poloxamer, observou-se que as substâncias foram capazes de aumentar a atividade da glutathione.

Assim como observado no protocolo do Triton, o ácido cinâmico e o cinamato de metila não foram capazes de promover alterações significativas na atividade das enzimas SOD e catalase, após indução por Poloxamer.

Outra patologia de crescente importância mundial é o diabetes, estando relacionada com o desenvolvimento de doença coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica. Quando associada a fatores de risco tais como hipertensão, obesidade, tabagismo e dislipidemia, ocorre uma potencialização do risco de desenvolver tais comorbidades quando comparados com pacientes não diabéticos (KIM; BAE; KIM, 2013).

A canela, que possui na sua constituição ácido cinâmico e cinamato de metila, tem sido alvo de pesquisa em pacientes diabéticos desde 1990, data também em que os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) tornaram-se alvo terapêutico para dislipidemia e diabetes (TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007; ALLEN *et al.*, 2013).

Para avaliar um possível efeito hipoglicêmico do AC e CM, utilizou-se o modelo de hiperglicemia induzida por aloxano, uma substância química derivada do ácido úrico que causa diabetes por destruir as células β das ilhotas de Langerhans, acarretando uma elevação dos níveis glicêmicos (CARVALHO *et al.*, 2003; ZANATTA *et al.*, 2007).

O aloxano e o ácido dialúrico, que é um produto derivado da sua redução, estabelecem um ciclo redox com a formação de radicais superóxido. Estes radicais sofrem dismutação a peróxido de hidrogênio com posterior formação de radicais hidroxila que são altamente reativos. Por fim, a ação de espécies reativas de oxigênio com o consequente aumento simultâneo massivo na concentração de cálcio citosólico causa a destruição rápida das células β (FROTA, 2011).

O aloxano aumenta os níveis glicêmicos em animais quando administrado intravenosa, intraperitoneal ou subcutaneamente. A dose requerida para indução de diabetes depende da espécie animal, rota de administração e estado nutricional.

Observou-se, no presente estudo que a injeção intraperitoneal na dose de 200mg/Kg de aloxano, foi capaz de induzir a diabetes nos camundongos visto que ele aumentou significativamente os valores de glicose plasmática em relação ao controle negativo. Os grupos tratados com ácido cinâmico e cinamato de metila apresentaram redução ($p < 0,05$) da glicemia quando comparados ao grupo CP.

Os resultados obtidos estão de acordo com Shatwan, Ahmed e Badkook (2013) que, após suplementar ratos diabéticos com a canela, verificaram uma diminuição nos níveis glicêmicos. Segundo o autor, os constituintes da canela estimulam a autofosforilação do receptor de insulina através de um aumento da atividade da fosfatidilinositol 3-quinase. Além disso, foi descrito que o aumento dos níveis de insulina no grupo tratado com a canela, foi devido a presença dos seus polifenóis, que regeneraram as células B das ilhotas de Langerhans, elevando a secreção de insulina.

Um outro constituinte da canela, o cinamaldeído, aumentou a secreção de insulina a partir das ilhotas pancreáticas e a absorção de glicose através do transportador de glicose (GLUT4) em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (ANAND *et al.*, 2010; CHENG *et al.*, 2012; KUMAR; VASUDEVA; SHARMA, 2012).

De acordo com Huang, Shen e Wu (2009), o ácido cinâmico, um importante componente da canela, pode ter contribuído para efeitos

hipoglicemiantes *in vivo*, devido ao estímulo à captação de glicose e redução da resistência a insulina.

Em relação ao colesterol total (CT), os animais com diabetes induzida por aloxano, não apresentaram níveis significativamente elevados, quando comparados os grupos CP e CN. Entretanto, os níveis de triglicerídeos elevaram-se com a administração de aloxano e os animais tratados com AC e CM demonstraram valores diminuídos deste parâmetro.

A dislipidemia pode ser desencadeada no diabetes devido uma resistência à insulina, com isso os adipócitos aumentam a liberação de ácidos graxos (AG) na circulação. Com o acúmulo dos AG podem surgir defeitos nos seus transportadores ou de proteínas de ligação intracelular. O aumento de fluxo de AG para o fígado estimula o aumento e a secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), resultando em hipertrigliceridemia (MANORIA *et al*, 2013).

A prevalência de dislipidemia em pacientes aumenta o risco de lesão arterioscleróticas, pois a infiltração de lipídios irá desencadear uma série de processos bioquímicos, que acarretará um risco maior de ruptura das placas de ateroma (NADAL; GUTIÉRREZ, 2013).

Avaliando a atividade das enzimas hepáticas AST e ALT os resultados obtidos vão de encontro aos observado por Ahmadvand, Tavafi, Khalatbary, 2012, onde avaliando o potencial terapêutico do óleo essencial de *Satureja Khuzestanica*, rico em compostos fenólicos com estrutura semelhante aos das substâncias estudadas em ratos diabéticos induzidos por aloxano observou que essa substância foi capaz de aumentar os níveis das referidas enzimas.

Diante dos resultados encontrados, verificou-se que no protocolo de dislipidemia induzida pelo triton e poloxamer as substâncias em estudo AC e CM obtiveram resultados semelhantes em ambos os protocolos.

Observa-se também que, com o passar das horas da indução e os subsequentes tratamentos o cinamato de metila tem uma tendência a ter uma melhor resposta no que se refere os índices plasmáticos de colesterol total e triglicerídeos, nos protocolos de dislipidemia. Corroborando com a atividade antilipidêmica, percebe-se que o mesmo fato é verificado quando avalia-se a resposta das substâncias sobre a peroxidação lipídica.

Tendo em vista a diferença de resposta entre o ácido cinâmico e o cinamato de metila nos protocolos de dislipidemia, pode-se sugerir que mudanças

estruturais podem potencializar o efeito de uma substância tendo em vista a pequena alteração estrutural entre eles. Essas alterações são considerados ótimas ferramentas para acelerar e obter êxito no processo de desenvolvimento de novas moléculas a serem utilizadas como fármacos, materiais, aditivos e outras finalidades (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

Sugere-se também que tal fato pode estar ligado a uma alteração na molécula do ácido cinâmico, que após ser trocado o radical hidrogênio (H) por um grupo metil (CH₃), teve seu efeito potencializado (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

Sabe-se que a adição ou retirada de radicais pode provocar um aumento da lipossolubilidade da molécula como descrito por Almeida (2009), facilitando sua ação no organismo. No entanto, essa mudança estrutural nem sempre age a favor do efeito (CARVALHO *et al.*, 2003), podendo obter um uma resposta contrária ou até mesmo não interferir na resposta do fármaco, como observado no protocolo do aloxano na indução do diabetes onde o ácido cinâmico e o cinamato de metila apresentaram respostas semelhantes sobre os níveis plasmáticos de glicose.

Como não é fácil encontrar correlações estrutura-atividade/propriedade, o crescimento exponencial no número de trabalhos envolvendo estudos claramente demonstra o rápido progresso nesta área. Tendo em vista tal afirmativa e de acordo com os resultados demonstrados, verifica-se que o ácido cinâmico e o cinamato de metila despontam como uma substância com elevado potencial terapêutico no âmbito das doenças relacionadas aos metabolismos glicêmico e lipídico, devendo ser melhor explorada pela comunidade científica na tentativa de elucidar seus possíveis mecanismos de ação.



Conclusão

8. CONCLUSÃO

As substâncias em estudo AC e CM mostraram atividade hipolipidêmica ao reduzir o colesterol total e os triglicerídeos plasmáticos de animais dislipidêmicos após indução por Triton e Poloxamer. Somado a esse fator observou-se que as substâncias em estudo apresentaram uma certa atividade sobre o estresse oxidativo tendo em vista a redução do MDA e Glutathiona no protocolo do Triton e da glutathiona no protocolo do poloxamer. Tendo o cinamato de metila apresentado uma maior atividade em comparação ao ácido cinâmico na análise de 48 horas após a indução em ambos os protocolos.

Observando a resposta do AC e o CM em protocolo de indução de diabetes por aloxano, constatou-se que as referidas substâncias foram capazes de reduzir de forma semelhante, a glicemia dos animais.

Portanto, o ácido cinâmico e o cinamato de metila apresentaram resultados promissores em relação ao seu potencial terapêutico para o tratamento das dislipidemias e do diabetes, além de não demonstrarem nenhuma alteração de toxicidade hepática nos protocolos e tempos estudados, pois não foi alterado as enzimas hepáticas ALT e AST.

No entanto, outros estudos in vivo e in vitro serão necessários a fim de estabelecer seu mecanismo de ação farmacológica, a relação estrutura-atividade, visando à modulação de suas propriedades biológicas e possibilitando a obtenção de protótipos farmacológicos mais eficazes e seguros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADISAKWATTANA, S.; MOONSAN, P.; YIBCHOK-ANUN, S. Insulin-releasing Properties of a Series of Cinnamic Acid Derivatives *in Vitro* and *in Vivo*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 7838–7844, 2008.

AEBI, H. Catalase, *in vitro*: H.U. Bergmeyer (Ed.), *Methods of Enzymatic Analysis*, vol. 2, **Academic Press**, NY, p. 673–684, 1974.

AGAR, E.; BOSNAK, M.; AMANVERMEZ, R.; DEMIR, S.; AYYILDIZ, M.; CELIK, C. The effect of ethanol on lipid peroxidation and glutathione level in the brain stem of rat, **Neuroreport**, v.10, p.1799-1801, 1999.

AHMADVAND, H.; TAVAFI, M. Amelioration of Glomerulosclerosis by Satureja khozestanica Essential Oil in Alloxan-Induced Diabetic Rats. **Zahedan Journal of Research in Medical Sciences**, p. 0-0, 2013.

ALFONSO, J. E. F.; ARIZA, I. D. S. Elevando el colesterol hdl: ¿cuál es la mejor estrategia? **Rev Assoc Med Bras**, v. 54, n. 4, p. 369-76, and 2008.

ALLEN, R.W.; SCHWARTZMAN, E.; BAKER, W.L.; COLEMAN, C.I.; PHUNG, O.J. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. **Ann Fam Med**, v.11, n.5, p.452-9, 2013.

ALMEIDA, A. A. C.; CARVALHO, R. B. F. D.; COELHO, M. L.; FREITAS, R. M. D. Utilização de Plantas Mediciniais Para o Tratamento da Depressão: Uma Prospecção Tecnológica. **GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias**, v. 3, n. 2, p. 157-166, 2013.

ALMEIDA, L. V. **Síntese e determinação da atividade antimicrobiana de 2-[5-nitro-tiofen-2-il]-3-acetil-5-[4-fenil-substituído]-2, 3-diidro-1, 3, 4-oxadiazol frente à cepa ATCC 25923 de Staphylococcus aureus**. Dissertação (Mestrado em

Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. V.36. Suppl 1. N January 2013. P. S11-66, 2013.

ANAND, P.; MURALI, K.Y.; TANDON, V.; MURTHY, P.S.; CHANDRA, R. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. **Chem Biol Interact**, v.186, n.1, p.72-81, 2010.

ARÇARI, D. P. **Efeitos biológicos do consumo de chá-mate (ilex paraguariensis) frente à obesidade em camundongos.** Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

ARROIO, A.; HONÓRIO, K. M.; DA SILVA, A. B. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 694-699, 2010.

AUGER, C.; LAURENT, N.; LAURENT, C.; BESANÇON, P.; CAPORICCIO, B.; TEISSÉDRE, P. L.; ROUANET, J. M. Hydroxycinnamic acids do not prevent aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic golden Syrian hamsters. **Life sciences**, v. 74, n. 19, p. 2365-2377, 2004.

BADIMON, L.; VILAHUR, G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. **Ann NY Acad. Sci**, v. 1254, p. 18-32, abr. 2012.

BADKE, M. R.; BUDÓ, M. D. L. D.; SILVA, F. D.; RESSEL, L. B. Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. **Texto contexto - enferm.**, v. 21, n. 2, 2012.

BADKE, M. R.; BUDÓ, M. D. L. D.; SILVA, F. D.; RESSEL, L. B. Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Esc. Anna Nery**, v.15, n.1, 2011.

BAMPI, A.T.B.A. **Correlação de dados clínicos e métodos não-invasivos na detecção da aterosclerose humana**. Tese (Doutorado Faculdade de Medicina) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

BARBOSA, F. E. J.; TORRES, J. D. S.; SOUSA, M. I. D. F.; LOPES, É. A. B.; BARBOSA, J. J. Avaliação da Qualidade de Vida em Pacientes Submetidos a um Programa de Reabilitação Cardiovascular Semissupervisionado Fase II. **Saúde e Pesquisa**, v. 4, n. 3, 2011.

BEAUCHAMP, C.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. **Anal. Biochem.**, v. 44 , p. 276-287, 1971.

BHATIA, S. P.; WELLINGTON, G. A.; COCCHIARA, J.; LALKO, J.; LETIZIA, C. S.; API, A. M. Fragrance material review on methyl cinnamate. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n.1, p. S113-S119, 2007.

BONFIM, M. R.; OLIVEIRA, A. S.; AMARAL, S. L.; MONTEIRO, H. L. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.46, n.1, p.47-55, 2013.

BORGES, J. L. Combinação de fármacos na abordagem das dislipidemias: associação entre estatinas e niacina. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 85, p.36-41, 2005.

BORGGREVE, S. E.; VRIES, R.; DULLAART, R. P. F. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. **Eur. J. Clin. Invest**, v.33, n.12, p.1051–1069, 2003.

BRANDÃO, M. D. G. L.; COSENZA, G. P.; PEREIRA, F. L.; VASCONCELOS, A. S.; FAGG, C. W. Changes in the trade in native medicinal plants in Brazilian public markets. **Environmental monitoring and assessment**, v. 185, n. 8, p. 7013-7023, 2013.

BRITO, L. F.; TOLEDO, R. C. L.; CARVALHO, I. M. M.; LEITE, J. P. V.; RIBEIRO, S. M. R.; PELUZIO, M. C. G.; QUEIROZ, J. H. The inflammatory process in the metabolic syndrome: PPAR activators of natural products and markers associated with metabolic disorders. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.15, n .3, p. 449-466, 2013.

BUCHANAN, T. A.; XIANG, A. H. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, v. 115, n. 3, p. 485–491, mar. 2005.

BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. **Tietz Fundamentos Da Química Clínica**. 6ª EDIÇÃO. Elsevier, 2008.

CARVALHO, E. N.; CARVALHO, N. A. S.; FERREIRA, L. M. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats. **Acta Cir. Bras**, v. 8, p. 60-64, 2003.

CARVALHO, L.F.P. **Avaliação dos marcadores do estresse oxidativo em pacientes com endometriose pélvica**. Tese (Doutorado Faculdade de Medicina) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

CARVALHO, W. L. de; MAIOLI, M. A.; MENDES, L. C. N.; ROZZA, D. B.; MINGATTO, F. E. Mecanismos da intoxicação do fígado de rato causada pelo gossipol. **Pesq. Vet. Bras**, v.33, n.3, p.339-344, 2013.

CASTRO, K. F.; ARTONI, S. M.; PACHECO, M.R. Perfil lipídico sérico de ratos tratados com surfactante. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci**, v. 49, n. 3, p. 193-201, 2012.

CHAUDHARY, H. R.; BROCKS, D.R. The single dose poloxamer 407 model of hyperlipidemia; systemic effects on lipids assessed using pharmacokinetic methods, and its effects on adipokines. **J Pharm Pharm Sci**, v.16, n.1, p.65-73, 2013.

CHEN, Y. Y.; LEE, M. H.; HSU, C. C.; WEI, C. L.; TSAI, Y. C. Methyl Cinnamate Inhibits Adipocyte Differentiation via Activation of the CaMKK2–AMPK Pathway in 3T3-L1 Preadipocytes. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 60, n. 4, p. 955-963, 2012.

CHENG, D.M.; KUHN, P.; POULEV, A.; ROJO, L.E.; LILA, M.A.; RASKIN, I. In vivo and in vitro antidiabetic effects of aqueous cinnamon extract and cinnamon polyphenol-enhanced food matrix. **Food Chem**, v.135, n.4, p.2994-3002, 2012.

CHOY, P. C.; SIOW, Y. L.; MYMIN, D. Lipids and atherosclerosis. **Biochemistry and Cell Biolology**, v.82, p.212-224, 2004.

CHRISTOFARO, D. G.; D., ANDRADE, S. M. D.; FERNANDES, R. A.; OHARA, D.; DIAS, D. F.;FREITAS JÚNIOR, I. F.; OLIVEIRA, D. R. D. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases among students of Londrina-PR: differences between economic classes. **Rev. bras. Epidemiol**, v. 14, n. 1, p. 27-35, 2011.

COGGER, V. C.; HILMER, S. H.; SULLIVAN, D.; MULLER, M.; FRASER, R.; COUTEUR, D.G.L. Hyperlipidemia and surfactants: the liver sieve is a link. **Atherosclerosis**, v.189, p. 273-281, 2006.

DAHECH, I.; HARRABI, B.; HAMDEN, K.; FEKI, A.; MEJDOUB, H.; BELGHITH, H.; BELGHITH, K.S. Antioxidant effect of nondigestible levan and its impact on cardiovascular disease and atherosclerosis. **Int J Biol Macromol**, v.58, p.281-6, 2013.

DANIELS, T.F.; KILLINGER, K.M.; MICHAL, J.J.; WRIGHT, R.W.J.; JIANG, Z. Lipoproteins, cholesterol homeostasis, and cardiac health. **Int. J Biol Sci**, v.5, p. 474-488, 2009.

DELEPRANE, J. B. **Atividade antiangiogênica e modulação das proteínas envolvidas na neoformação vascular por compostos bioativos da própolis**. 136f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

EL-SAYED, EL-S.M.; ABD EL-RAOUF, O. M.; FAWZY, H. M.; MANIE, M.F. Comparative study of the possible protective effects of cinnamic Acid and cinnamaldehyde on Cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. **J Biochem Mol Toxicol.** v.27, n.12, p. 508-14, 2013.

EVANS, J. L.; GOLDFINE, I. D.; MADDUX, B. A.; GRODSKY, G. M. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. **Endocrinology Reviews, Chevy Chase**, v.23, p.599–622, 2002.

FAHELBUM, I. M. S.; JAMES, S. P. The absorption and metabolism of methyl cinnamate. **Toxicology**, v. 7, n. 1, p. 123-132, 1977.

FAN, Q.; JIANG, H.; YUAN, E.D.; ZHANG, J.X.; NING, Z.X.; QI, S.J.; WEI, Q.Y. Tyrosinase inhibitory effects and antioxidative activities of novel cinnamoyl amides with amino acid ester moiety. **Food Chem**, v. 134, n.2, p. 1081-7, 2012.

FAUST, P.L.; KOVACS, W.J. Cholesterol Biosynthesis And Er Stress In Peroxisome Deficiency. **Biochimie**, 2014.

Ferreira, A.P.S. **Estudo comparativo através do OCT da Retinopatia Diabética.** Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2013.

FERREIRA, I. C.; ABREU, R. Stress oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos. **Bioanálise**, n.2. p. 32-39, 2007.

FIGUEIREDO, D. M.; RABELO, F. L. A. Diabetes insipidus: principais aspectos e análise comparativa com diabetes mellitus. **Semina Cienc. Biol. Saúde**, v.30, n. 2, p.155-162, 2009.

FITZPATRICK, A.M.; JONES, D.P.; BROWN, L.A.S. Glutathione Redox Control of Asthma: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. **Antioxid Redox Signal**, v.17, n.2, p.375-408, 2012.

FOGLIO, M.A.; QUEIROGA, C.L.; SOUSA, I.M.O.; RODRIGUES, R.A.F. Plantas medicinais como fontes de recursos terapêuticos: um modelo multidisciplinar. *Multiciência*, 2006.

FONSECA, C, A.; PEREIRA, D,G. Aplicação da genética toxicológica em planta com atividade medicinal. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 16, n. 7/8, p. 51-54, 2013.

FORMIGA BEZERRA, A. M.; BEZERRA, K. K. S.; SOUSA, L. C. F. S.; SOUSA, J. D. S.; BORGES, M. D. G. B. Plantas medicinais utilizadas pela comunidade de mimoso no município de Paulista, Paraíba, Brasil. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 7, n. 5, p. 06-11, 2013.

FÖRSTERMANN, U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, v.5, n.6, p.338-349, 2008.

FRANÇA, B.K.; ALVES, M.R.M.A.; SOUTO, F.M.S.; TIZANE, L.; BOAVENTURA, R.F.; GUIMARÃES, A.; ALVES JR, A. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **GE Jornal Português de Gastreenterologia**, v.20, n.5, p. 199-206, 2013.

FREITAS, R. W. J. de; ARAÚJO, M. F. M.; LIMA, A. C. S.; PEREIRA, D. C. R.; ALENCAR, A. M. P. G.; DAMASCENO, M. M. C. Análise do perfil lipídico de uma população de estudantes universitários. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v.21, n.5, p.1150-58, 2013.

FROTA, J.T. **Avaliação das atividades hipoglicemiante e hipolipêmica da mistura de α , β -amirina, triterpenos pentacíclicos isolados do *Protium heptaphyllum*, em camundongos**. 110f. Dissertação (Mestrado em farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

GALKINA, E.; LEY, K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). **Annu. Rev. Immunol.**, v. 27, p.165-97, 2007.

GEORGE, B. O.; OSHARECHIREN, O. I. Oxidative stress and antioxidant status in sportsmen two hours after strenuous exercise and in sedentary control subjects. **Afr J Biotechnol.**, v.8, n3, p480-3, 2009.

GHORBANI, A.; SHAFIEE-NICK, R.; RAKHSHANDEH, H., BORJI, A. Antihyperlipidemic Effect of a Polyherbal Mixture in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Journal of Lipids**, Epud 2013.

GIACOMINI, M. M.; HAHN, S.; YOUNES, S.; LISBOA, H. R. K.; SIQUEIRA, L. D. O. Análise de correlação do perfil lipídico e dano oxidativo em pacientes diabéticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 2, p. 251-255, 2013.

GONÇALVES, M.C.R.; DINIZ, M. D. F. M.; BORBA, J. D. C.; NUNES, X. P.; BARBOSA-FILHO, J. M. Berinjela (*Solanum elongena* L.): mito ou realidade no combate as dislipidemias? **Rev. bras. farmacogn**, v.16, n.2, p.252-257, 2006.

GORRINI, C.; HARRIS, I. S.; MAK, T. W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. **Nat Rev Drug Discov**, v.12, p.931-47, 2013.

GREGORI, F.; ZIULKOSKI, A.L.; ANDRIGHETTI, L.H.; LOURENÇO, E.D.; PERASSOLO, M.S. Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes dislipidêmicos de um lar de idosos da cidade de Novo Hamburgo-RS. **Rev. bras. geriatr. gerontol**, v. 16, n. 1, p. 171-180, 2013 .

GUIDONI, C. M. **Estudo da utilização de medicamentos em usuários portadores de diabetes mellitus atendidos pelo sistema único de saúde.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

GUILHERME, D. F. **Obtenção de GFP5-scFv recombinante reativo à LDL, possíveis aplicações na investigação da aterosclerose.** 100f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

HALL, J. A.; GRADIN, J. L.; ANDREASEN, C. B.; WANDER, R. C. Use of a nonionic detergent (Triton WR1339) in healthy cats to assess hepatic secretion of triglyceride. **Am. J. Vet. Res.**, v. 61, n. 8, p. 941-950, 2000.

HEISLER, E. V.; BADKE, M. R.; ANDRADE, A.; RODRIGUES, M. D. G. S. Saber popular sobre a utilização da planta *Anredera cordifolia* (folha gorda). **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 21, n.4, p.937-944, 2012.

HIRANO, T. Hypertriglyceridemia: concept and clinical significance. **Nihon Rinsho**, v.71, n. 9, p. 1519-27, 2013.

Huang, D. W.; Shen, S. C.; Wu, J. S. B. Effects of caffeic acid and cinnamic acid on glucose uptake in insulin-resistant mouse hepatocytes. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 57, n. 17, p. 7687-7692, 2009.

IYER, D.; SHARMA, B.K.; PATIL, U.K. Isolation of bioactive phytoconstituent from *Alpinia galanga* L. with anti-hyperlipidemic activity. **J Diet Suppl**, v.10, n. 4, p.309-17, 2013.

JAKULJ, L., BESSELING, J., STROES E.S., GROEN, A.K. Intestinal cholesterol secretion: future clinical implications. **Neth J Med.**, v.71, n.9, p. 459-65, 2013.

JAVED, I.; FAISAL, I.; ZIA, U. R.; KHAN, M.Z.; MUHAMMAD, F.; ASLAM, B.; AHMAD, M.; SHAHZADI, A. Lipid lowering effect of *cinnamomum zeylanicum* in hyperlipidaemic albino rabbits. **Pak J Pharm Sci**, v.25, p.141–147, 2012.

JUNG, E. H.; KIM, S. R.; HWANG, I. K.; HA, T. Y. Hypoglycemic effects of a phenolic acid fraction of rice bran and ferulic acid in C57BL/KsJ-db/db mice. **J Agric Food Chem.** v. 55, n. 24, p. 9800-4, 2007.

KANNAN, S.; GRACIA, M.A.T.; PERALTA, R.H.S.; RIBEIRO, M.L.S.; BENJO, A.M.; AFFONSO, F.S. **Bioquímica Clínica**. 1ª edição. São Paulo. Editora Atheneu. Universidade Federal Fluminense. 2008.

KIM, H. Y.; JEONG, D. M.; JUNG, H. J.; JUNG, Y. J.; YOKOZAWA, T.; CHOI, J. S. Hypolipidemic effects of *Sophora flavescens* and its constituents in poloxamer 407-induced hyperlipidemic and cholesterol-fed rats. **Biological pharmaceutical bulletin**, v. 31, p. 73–78, 2008.

KIM, J. H.; BAE, H. Y.; KIM, S. Y. Clinical Marker of Platelet Hyperreactivity in Diabetes Mellitus. **Diabetes Metab J.**, v.37, n6, p.423-428, 2013.

KIM, S. J.; BOK, S. H.; LEE, S.; KIM, H. J.; LEE, M.K.; PARK, Y. B.; CHOI, M. S. Anticholesterolemic effect of 3,4-di(OH)-phenylpropionic amides in high-cholesterol fed rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.208, n.1, p.29-36, 2005.

KOROLENKO, T.A.; JOHNSTON, T.P.; DUBROVINA, N.I.; KISAROVA, Y.A.; ZHANAEVA, S.Y.; CHERKANOVA, M.S.; FILJUSHINA, E.E.; ALEXEENKO, T.V.; MACHOVA, E.; ZHUKOVA, N.A. Effect of poloxamer 407 administration on the serum lipids profile, anxiety level and protease activity in the heart and liver of mice. **Interdiscip Toxicol**, v.6, n.1, p. 18-25, 2013.

KOSKINAS, K.C.; CHATZIZISIS, Y.S.; PAPAFAKLIS, M.I.; COSKUN, A.U.; BAKER, A.B.; JAROLIM, P.; ANTONIADIS, A.; EDELMAN, E.R.; STONE, P.H.; FELDMAN CL. Synergistic effect of local endothelial shear stress and systemic hypercholesterolemia on coronary atherosclerotic plaque progression and composition in pigs. **Int J Cardiol**, v.169, n.6, p. 394-401, 2013.

KUMAR, D.; PARCHA, V.; MAITHANI, A.; DHULIA, I. Effect and evaluation of antihyperlipidemic activity guided isolated fraction from total methanol extract of *Salvadora oleoides* (Decne.) in Triton WR-1339 Induced hyperlipidemic rats. **Pharmacogn Mag**, v.8, n.32, p.314-8, 2012.

KUMAR, G.; SRIVASTAVA A.; SHARMA, S.K.; GUPTA, Y.K. The hypolipidemic activity of Ayurvedic medicine, Arogyavardhini vati in Triton WR-1339-induced hyperlipidemic rats: A comparison with fenofibrate. **J Ayurveda Integr Med**, v.4, n.3, p.165-70, 2013.

KUMAR, S.; VASUDEVA, N.; SHARMA, S. GC-MS analysis and screening of antidiabetic, antioxidant and hypolipidemic potential of Cinnamomum tamala oil in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. **Cardiovasc Diabetol**, n.11, n.95, 2012.

LEE, A. H.; GLIMCHER, L. H. Intersection of the unfolded protein response and hepatic lipid metabolism. **Cell Mol. Life Sci**, v. 66, p. 2835–2850, 2009.

LEE, J.S.; JEON, S.M.;, PARK, E.M.; HUH, T.L.; KWON, O.S.; LEE, M.K.; CHOI, M.S. M.S. Cinnamate supplementation enhances hepatic lipid metabolism and antioxidant defense systems in high cholesterol-fed rats. **J Med Food**, v. 6, n.3, p. 183-191, 2003.

LEE, L.S.; CHO, C.W.; HONG, H.D.; LEE, Y.C.; CHOI, U.K.; KIM, Y.C. Hypolipidemic and antioxidant properties of phenolic compound-rich extracts from white ginseng (*Panax ginseng*) in cholesterol-fed rabbits. **Molecules**, n.18, v.10, p.12548-60, 2013.

LOTEMBERG, A.M.P. Importância da Gordura Alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.53, p. 595-607, 2009.

MANORIA, P.C.; CHOPRA, H.K.; PARASHAR, S.K.; DUTTA, A.L.; PINTO, B.; MULLASARI, A.; PRAJAPATI, S. The nuances of atherogenic dyslipidemia in diabetes: Focus on triglycerides and current management strategies. **Indian Heart J**, v.65, n.6, p.683-90, 2013.

MARTELLI, A. Metabolismo Hepatocelular dos Lipídeos: uma Abordagem Clínica e Histopatológica do. **UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 12, n. 1, 2014.

MARTINS, C. A. **Avaliação da atividade antioxidante in vitro e in vivo do guaraná (Paullinia cupana) em pó. Dissertação** (Mestrado em Nutrição em Saúde Pública) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

MATOS, F.J.A. **Farmácias vivas**: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. 4. ed. rev. ampl. Fortaleza: UFC, 2002.

MATSUURA, E.; KOBAYASHI, K.; TABUCHI, M.; LOPEZ, L. R. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. **Progress in Lipid Research**, v. 45, n. 6, p. 466-86, 2006.

MCBRIDE, P. Triglycerides and risk for coronary artery disease. **Curr. Atheroscler. Rep.**, v. 10, n. 5, p. 386-390, 2008.

MELLO, A. P. Q.; SILVA, I. T.; ABDALLA, D. S. P.; DAMASCENO, R. T. Electronegative low-density lipoprotein: Origin and impact on health and disease. **Atherosclerosis**, v. 215, p. 257–265, 2011.

MELO, T.S. ; MORAIS, T M F ; MELO, C. L. ; LIMA, P.R. ; FERREIRA, J. M.; FROTA, J.T. ; SANTOS, F.A. ; QUEIROZ, M G R ; PESSOA, O.D.L. ; RAO, V.S. **Estudo da ação terapêutica do ácido betulínico no diabetes induzido por aloxano em camundongos**. In: XXIV Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental, 2009, Águas de Lindóia - SP. Livro de Resumos, 2009.

MILLAR, J.S.; CROMLEY, D.A.; MCCOY, M.G.; RADER, D. J.; BILLHEIMER, J.T. Determining hepatic triglyceride production in mice: comparison of poloxamer 407 with Triton WR-1339. **Journal of lipid research**, v.46, n. 9, p. 2023-2028, 2005.

MISHRA, S.K.; TIWARI, S.; SHRIVASTAVA, A.; SRIVASTAVA, S.; BOUDH, G.K.; CHOURASIA, S.K.; CHATURVEDI, U.; MIR, S.S.; SAXENA, A.K.; BHATIA, G.; LAKSHMI, V. Antidyslipidemic effect and antioxidant activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi* rhizomes in dyslipidemic rats, **J Nat Med**, v.68, n.2, p. 363-71, 2013.

MONTEIRO, A. G.; ROSÁRIO, F.; TORRE, J. B. Complicações Cardiovasculares na diabetes: Prevenções Primária e Secundária nos CSP. **Rev. Port. Clin. Geral.**, v.23, n.6, p.627-647, 2007.

MOTTA, N. A. V. da; FUMIAN, M.M.; CASTRO, J. P. de; BRITO, F. C. F. de. Inflamação e Aterosclerose: Novos Biomarcadores e Perspectivas Terapêuticas. **Rev Bras Cardiol**, v. 26, n. 5, p. 390-99, 2013.

NADAL, J. F.; GUTIÉRREZ, P. C. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: is comprehensive treatment required? **Med Clin**, v.41, Suppl 2, p.7-13, 2013.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger princípios de bioquímica**. Tr. Simões AA, Lodi WRN. 4 ed, São Paulo: Sarvier, 2006.

NEVIN, K. G.; RAJAMOHAN, T. Beneficial effects of virgin coconut oil on lipid parameters and in vitro LDL oxidation. **Clin. Biochem**, v.37, n.9, p.830-5, 2004.

NIERO, E.L.O. **Efeitos de Ácido Cinâmico sobre Melanócitos e células derivadas de melanoma humanos: Avaliação do seu potencial antitumoral e de proteção contra danos celulares causados por radiação ultravioleta**, Tese (Doutorado Biologia Celular e Tecidual do Instituto de Ciências Biomédicas) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

NOGUEIRA, R. C.; DE CERQUEIRA, H. F.; SOARES, M. B. Patenting bioactive molecules from biodiversity: the Brazilian experience. **Expert Opin Ther Pat.**, v.20, n.2, p.145-57, 2010.

OKOSHI, K.; GUIMARÃES, J. F. C.; DI MUZIO, B. P.; FERNANDES, A. A. H.; OKOSHI, M. P. Miocardiopatia diabética. **Arq. Bras.Endocrinol. Metab.**, Botucatu, v.51, n.2, p.160-167, 2007.

OLIVEIRA, C. P. **Estudo da cinética plasmática do colesterol livre e esterificado em pacientes diabéticos tipo 2 com ou sem doença coronariana diagnosticada**. Dissertação (Mestrado Faculdade de Medicina)- Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

OULMOUSEN, F.; SAILE, R.; GNAOUI, N.E.; BENOMAR, H.; LKHIDER, M.; AMRANI, S.; GHALIM, N. Hypolipidemic and Anti-Atherogenic Effect of Aqueous

Extract of Fennel (*Foeniculum Vulgare*) Extract in an Experimental Model of Atherosclerosis Induced by Triton WR-1339. **Eur. J. Sci. Res**, v. 52, n. 1, p.91-99, 2011.

PAGLIALUNGA, S.; JULIEN, P.; TAHIRI, Y.; CADELIS, P.; BERGERON, J.; GAUDET, D.; CIANFLONE, K. Lipoprotein lipase deficiency is associated with elevated acylation stimulating protein plasma levels. **J. Lipid Res.**, v. 50, n. 6, p. 1109–1119, 2009.

PAL, P.; GANDHI, H.; GIRIDHAR, R.; YADAV, M.R. ACAT inhibitors: the search for novel cholesterol lowering agents. **Mini Rev Med Chem**, v. 13, n.8, p.1195-1219, 2013.

PAPI REDDY, K.; SINGH, A.B.; PURI, A.; SRIVASTAVA, A.K.; NARENDER, T. Synthesis of novel triterpenoid (lupeol) derivatives and their in vivo antihyperglycemic and antidyslipidemic activity. **Bioorg Med Chem Lett.**, v.19, n.15, p.4463-6, 2009.

PARANAGAMA, P. A.; WIMALASENA, S.; JAYATILAKE, G. S.; JAYAWARDENA, A. L.; SENANAYAKE, U. M.; MUBARAK J, A. M. A comparison of essential oil constituents of bark, leaf, root and fruit of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* blum) grown in Sri Lanka. **Natn. Sci. Foundation Sri Lanka**, v.29, n.3&4, p. 147-153, 2001.

PATRA, K.; BOSE, S.; SARKAR, S.; RAKSHIT, J.; JANA, S.; MUKHERJEE, A.; ROY, A.; MANDAL, D.P.; BHATTACHARJEE, S. Amelioration of cyclophosphamide induced myelosuppression and oxidative stress by cinnamic acid. **Chem Biol Interact**, v.195, n.3, p.231-9, 2012.

PEREIRA, J. C. R. **Razão de derivadas como medida de efeito do sexo sobre a idade de ocorrência do infarto agudo do miocárdio**. 88f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Universidade da São Paulo, São Paulo, 2004.

PEREIRA, R. *The relation between Dyslipidemia and Diabetes Mellitus type 2*. **Cadernos UniFOA**, n. 17, dezembro 2011.

PITANGA, F. J. G. Physical activity and plasmatic lipoproteins in adults male and female. **Rev. Bras. Ciênc. Mov**, v. 9, 2001.

PRAKASH, B.; SINGH, P.; MISHRA, P.K.; DUBEY, N.K. Safety assessment of Zanthoxylum alatum Roxb. essential oil, its antifungal, antiaflatoxin, antioxidant activity and efficacy as antimicrobial in preservation of Piper nigrum L. fruits. **Int J Food Microbiol**, v.153, v. 1-2, p.183-91, 2012.

PROVASI, M.; OLIVEIRA, C. E. D.; MARTINO, M. C.; PESSINI, L. G.; BAZOTTE, R. B.; GARCIA CORTEZ, D. A. Avaliação da toxicidade e do potencial antihiperlipidêmico da Averrhoa carambola L. (Oxalidaceae). **Acta Scientiarum. Health Science**, v. 23, p. 665-669, 2008.

QI, X.Y.; CHEN, W.J.; ZHANG, L.Q.; XIE, B.J; Mogrosides extracts from Siraítia grosvenori scavenges free radicals in vitro and lowers oxidative stress, serum glucose, and lipid levels in alloxan-induced diabetic mice. **Nutr. Res.**, v. 28, n.4, p. 278-284, 2008.

RADER, D. J.; DAUGHERTY, A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature*, v. 451, n. 7181, p. 904-913, 2008.

RAFIEIAN-KOPAEI, M.; SHAHINFARD, N.; ROUHI-BOROJENI, H.; GHARIPOUR, M. Effects of Ferulago angulata Extract on Serum Lipids and Lipid Peroxidation. **Evid Based Complement Alternat Med.**, v.2014, p.1-4, 2014.

RANASINGHE, P.; PIGERA, S.; PREMAKUMARA, G. S.; GALAPPATHTHY, P.; CONSTANTINE, G. R.; KATULANDA, P. B. M. C. Medicinal properties of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. **Complement Altern Med.**, v.13, n.1, 2013.

REINEHR, C.O.; AUGUSTO-RUIZ, W. O colesterol na vida humana: estudos mais recentes. **VETOR - Revista de Ciências Exatas e Engenharias.**, v. 12, p. 79-99, 2008.

REPA, J. J.; MANGELSDORF, D. J. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. **Annu Rev Cell Dev Biol.** v.16, p. 459–81, 2000.

RIDEOUT, T.C. *et al.* Phytosterols protect against diet-induced hypertriglyceridemia in Syrian golden hamsters. **Lipids Health Dis**, v. 13, n. 1, p.1-11, 2014.

RUTKOWSKA, E.; PAJIK, K.; JÓŹWIAK, K. Lipophilicity--methods of determination and its role in medicinal chemistry. **Acta Pol Pharm.**, v.70, n.1, p.3-18, 2013.

SACCARO JUNIOR, N. L. Como impulsionar a bioprospecção no Brasil: bases para uma moderna regulação do acesso a recursos genéticos e ao conhecimento tradicional associado. **Sustentabilidade em Debate**, v. 4, n. 2, p. 194-214, 2013.

SALAZAR, V. C. R. **Investigação de mecanismos bioquímicos e fisiológicos em organismos expostos a anatoxina-a(s)**. Tese (Doutorado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SALLES, L. F. **Avaliação da Prevalência e da Herdabilidade dos Sinais Iridológicos que sugerem Diabetes Mellits em Indivíduos com e sem a Doença**.183f. Tese (Doutorado em Ciências)- Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

SALVADOR, M. M. **Efeitos do polifenol resveratrol na síntese de fatores vasoativos do endotélio em células endoteliais humanas da linhagem ECV304**. 95f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Ribeirão Preto, São Paulo, 2009.

SANHUEZA, J.; VALENZUELA, R.; VALENZUELA, A. El metabolismo del colesterol: cada vez más complejo. **Grasas y Aceites**, v. 63, n. 4, 2012.

SANTOS, E. C. B. dos; TEIXEIRA, C. R. S.; ZANETTI, M.L. Efetivação dos direitos dos usuários de saúde com diabetes mellitus: co-responsabilidades entre

poder público, profissionais de saúde e usuários. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 20, n. 3, p. 261-270, 2011.

SANTOS, M. C. B. dos. **Adesão ao tratamento com estatinas**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

SÁYAGO-AYERDI, S.G.; MATEOS, R.; ORTIZ-BASURTO, R.I.; LARGO, C.; SERRANO, J.; GRANADO-SERRANO, A.B.; SARRIÁ, B.; BRAVO, L.; TABERNERO, M. Effects of consuming diets containing Agave tequilana dietary fibre and jamaica calyces on body weight gain and redox status in hypercholesterolemic rats. **Food Chem**, v. 1, p.148-54, 2014.

SBD 2012-2013. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2012-2013.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R.H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Anal. Biochem.**, v. 25, p. 192-205, 1968.

SHANG, X.; PAN, H.; WANG, X.; HE, H.; LI, M. *Leonurus japonicus* Houtt.: Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine. **Journal of ethnopharmacology**, v. 152, n.1, p.14-32, 2014.

SHARMA, P.; Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. **Journal of Chemistry Pharmaceutical Research**, v.3, n.2, p.403-423, 2011.

SHATWAN, I.A.; AHMED, L.A.; BADKOOK, M.M. Effect of Barley Flour, Crude Cinnamon, and Their Combination on Glycemia, Dyslipidemia, and Adipose Tissue Hormones in Type 2 Diabetic Rats. **J Med Food**, v.16, n.7, p.656-662, 2013.

SILVA, B. C.; BRAZ, C. A.; ROTONDANO, J. A. R.; SILVA, M. P.; CALDAS, N. M. Avaliação da adesão ao tratamento pelo paciente com diabetes. **UDESC em Ação**, v. 7, n. 1, 2013.

SILVA, J. C.; DE LIMA SARAIVA, S. R. G.; DE OLIVEIRA JÚNIOR, R. G.; DA SILVA ALMEIDA, J. R. G. Modelos experimentais para avaliação da atividade antinociceptiva de produtos naturais: uma revisão. **Rev. Bras. Farm**, v. 94, n. 1, p. 18-23, 2013.

SILVA, J. L. **Os efeitos do exercício resistido no metabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e da lipoproteína de alta densidade (HDL), utilizando uma nanoemulsão semelhante a LDL**. 118 f. Tese (Doutorado em Ciências)-Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SILVA, J. P. A.; SAMPAIO, L. S.; OLIVEIRA, L. S.; REIS, L. A. Plantas medicinais utilizadas por portadores de *Diabetes mellitus* tipo 2 para provável controle glicêmico no município de Jequié-BA. **Rev. Saúde Com.**, v.4, n.1, p.10-18, 2008.

SOUSA, R. G.; FALCÃO, H. S.; BARBOSA FILHO, J. M.; MELO DINIZ, M. F. F.; BATISTA, L. M. Anthelmintic activity of native American plants: a review. **Rev. bras. plantas med**, vol.15, n.2, p. 287-292, 2013.

SOUZA, S.J.; LUZIA, L.A.; SANTOS, S.S.; RONDÓ, P.H.C. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. **Revista da associação médica brasileira**, v.59, n.2, p.186–198, 2013.

SOUZA, T. A. de; OLIVEIRA, D. D.; SALES, E. M.; Prospecção Tecnológica: Moléculas Bioativas Derivadas De Produtos Naturais. **Anais do Simpósio Internacional de Inovação Tecnológica-SIMTEC**, v. 1, n. 1, 2013.

SPETHMANN, Carlos Nascimento. **Medicina Alternativa de A a Z**. Uberlândia: Natureza: 2003.

SPOSITO, A. C.; CARAMELLI, B.; FONSECA, F. H.; BERTOLAMI, M. C. IV Brazilian guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Department of atherosclerosis of brazilian society of cardiology. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 88, supl. 1, abr. 2007.

SRIVASTAVA, S.; SONKAR, R.; MISHRA, S.K.; TIWARI, A.; BALARAMNAVAR, V.M, MIR, S.; BHATIA, G.; SAXENA, A.K.; LAKSHMI V. Antidyslipidemic and antioxidant effects of novel Lupeol-derived chalcones. **Lipids**, v.48, n.10, p.1017-27, 2013.

STAUFFER, M,E.; WEISENFLUH, L.; MORRISON, A. Association between triglycerides and cardiovascular events in primary populations: a meta-regression analysis and synthesis of evidence. **Vasc Health Risk Manag**, v.9, p.671-80, 2013.

SUBRAMANIAM, S.; RAMACHANDRAN, S.; UTHRAPATHI, S.; GNAMANICKAM, V.R., DUBEY, G.P. Anti-hyperlipidemic and antioxidant potential of different fractions of Terminalia arjuna Roxb. bark against PX- 407 induced hyperlipidemia. **Indian J Exp Biol**, v.49, n.4, p. 282-8, 2011.

TAVARES, B. C.; BARRETO, F. D. A.; LODETTI, M. L. L.; LESSMANN, J. C. Resiliência de pessoas com *Diabetes mellitus*. **Texto contexto - enferm.**, v.20, n.4, p.751-757, 2011.

TAVARES, V.; HIRATA, M.H.; HIRATA, R.D.C. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (Ppargama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 4, p.526-533, 2007.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Toxicological information of some herbal medicines used in Brazil. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v.42, n.2, 2006.

V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**. 2013.

VAZ, L. C. M. **Efeito da ingestão de proteína de amaranto no metabolismo do colesterol em ratos**. 110f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

VELLOSA, J. C. R.; PARABOCZ, G. C.; MANENTE, F. A.; RIBAS, J. T. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** v.34, n.3, p.305-312, 2013.

VIANA, M. R.; RODRIGUEZ, T. T. Complicações cardiovasculares e renais no *Diabetes mellitus* Cardiovascular and renal complications in *Diabetes mellitus*. **R. Ci. med. biol.**, v.10, n.3, p. 290-296, 2011.

WASAN, K. M.; SUBRAMANIAN, R.; KWONG, M.; GOLDBERG, I.J.; WRIGHT, T.; JONSTON, T. Poloxamer 407 - mediated alterations in the activities of enzymes regulating lipid metabolism in rats. **J Pharm Pharmaceut Sci**, v.6, n.2, p.189-197, 2003.

WU, C.M.; CHENG, Y.L.; DAI, Y.H.; CHEN, M.F.; WANG, C.C. α -Tocopherol protects keratinocytes against ultraviolet A irradiation by suppressing glutathione depletion, lipid peroxidation and reactive oxygen species generation. **Biomed Rep**, v.2, n.3, p.419-423, 2014.

XAVIER, H. T. Associação de medicamentos: estatinas e fibratos. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 85, p.34-35, 2005.

XIE, W.; WANG, W.; SU, H.; XING, D.; CAI, G.; DU, L. Hypolipidemic Mechanisms of *Ananas comosus* L. Leaves in Mice: Different From Fibrates but Similar to Statins. **Journal of Pharmacological Sciences**, v.103, n.3, p. 267-274, 2007.

YANG, R.L.; SHI, Y.H.; HAO, G.; LI, W.; LE, G.W. Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: relation between malondialdehyde and atherogenic index. **J. Clin.Biochem. Nutr**, v.43, n.3, p.154-8, 2008.

ZANATTA, L.; De SOUSA, E.; CAZAROLLI, L. H.; JUNIOR, A. C.; PIZZOLATI, M.G.; SZPOGANICZ, B.; SILVA, F.R. Effect of crude extract and fractions from *Vitex megapotamica* leaves on hyperglycemia in alloxan-diabetic rats. **J. Ethnopharmacol**, v.109, n. 1, p. 151-155, 2007.